(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 392 905**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/36 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08762671 .9**
(96) Fecha de presentación: **17.06.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2167469**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

(54) Título: **Derivados de sulfonil-quinolina**

(30) Prioridad:

18.06.2007 HU 0700417
12.06.2008 HU 0800376

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

(73) Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU

(72) Inventor/es:

GALAMBOS, JÁNOS;
KESERÜ, GYÖRGY;
GÁL, KRISZTINA;
BOBOK, AMRITA ÁGNES;
WÉBER, CSABA;
PRAUDA, LBOLYA;
WÁGNER, GÁBOR ANDRÁS y
VASTAG, MÓNIKA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 392 905 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

Derivados de sulfonil-quinolina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos ligandos con preferencia por el subtipo de receptor mGluR1 y mGluR5 de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en la terapia y/o la prevención de una afección que requiere la modulación de los receptores mGluR1 y mGluR5.

Antecedentes de la invención

Un neurotransmisor excitatorio principal en el sistema nervioso central (SNC) de mamífero es la molécula glutamato, que se une a las neuronas, activando de este modo los receptores de la superficie celular. Estos receptores se pueden dividir en dos clases principales, los receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, basándose en las características estructurales de las proteínas receptoras, los medios por los que los receptores transducen las señales en la célula y los perfiles farmacológicos.

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) son receptores acoplados a la proteína G que activan una diversidad de sistemas de segundo mensajero intracelulares después de la unión del glutamato. La activación de los mGluR en neuronas de mamífero intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de fosfolipasa C; aumentos de hidrólisis de fosfoinositida (PI); liberación de calcio intracelular; activación de fosfolipasa D; activación o inhibición de adenil ciclasa; aumentos o disminuciones en la formación de adenosina monofosfato cíclica (AMPc), activación de guanilil ciclasa; aumentos en la formación de guanosina monofosfato cíclica (GMPc); activación de fosfolipasa A2; aumentos en la liberación de ácido araquidónico; y aumentos o disminuciones en la actividad de canales iónicos regulados por voltaje y ligando. (*Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, 14, 13; *Neurochem. Int.*, 1994, 24, 439; *Neuropharmacology*, 1995, 34, 1; *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 55).

Se han identificado ocho subtipos distintos de mGluR, denominados mGluR1 a mGluR8, por clonación molecular (*Neuron*, 1994, 13, 1031; *Neuropharmacology*, 1995, 34, 1; *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1417). Tiene lugar una diversidad de receptor adicional por la expresión de formas de corte y empalme alternativo de ciertos subtipos de mGluR (*PNAS*, 1992, 89, 10331; *BBRC,* 1994, 199, 1136, *J. Neurosci.*, 1995, 15, 3970).

Los subtipos del receptor de glutamato metabotrópico se pueden subdividir en tres grupos, mGluR de Grupo I, Grupo II y Grupo III, basándose en la homología de las secuencias de aminoácidos, los sistemas de segundo mensajero utilizados por los receptores y por sus características farmacológicas. El mGluR del Grupo I comprende mGluR1, mGluR5 y sus variantes de corte y empalme alternativo.

Los intentos de aclarar los papeles fisiológicos de los mGluR del Grupo I sugieren que la activación de estos receptores provoca excitación neuronal. Las pruebas indican que esta excitación se debe a la activación directa de los mGluR post-sinápticos, pero también se ha sugerido que tiene lugar la activación de mGluR presinápticos, dando como resultado una mayor liberación de neurotransmisor (*Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 15, 92; *Neurochem. Int.*, 1994, 24, 439; *Neuropharmacology*, 1995, 34, 1; *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 33).

Los receptores de glutamato metabotrópicos se han implicado en varios procesos normales en el SNC de mamífero. Se ha demostrado que se requiere la activación de mGluR para la inducción de la potenciación a largo plazo del hipocampo y la depresión a largo plazo cerebelosa (*Nature*, 1993, 363, 347, *Nature*, 1994, 368, 740, *Cell*, 1994, 79, 365; *Cell*, 1994, 79, 377). También se ha demostrado un papel para la activación de mGluR en la nocicepción y la analgesia (*Neuroreport*, 1993, 4, 879; *Brain Res.*, 1999, 871, 223).

Se ha sugerido que los receptores de glutamato metabotrópicos de Grupo I y, en particular, mGluR5, desempeñan papeles en una diversidad de procesos fisiopatológicos y trastornos que afectan al SNC. Estos incluyen ictus, traumatismo craneal, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, abuso de sustancias y abstinencia, obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y síndrome de intestino irritable *(Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, 14, 13; *Life Sci.*, 1994, 54, 135; *Ann. Rev. Neurosci.*, 1994, 17, 31; *Neuropharmacology,* 1995, 34, 1; *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1417; *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001, 22, 331; *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2002, 2, 43; *Pain*, 2002, 98, 1, *Curr Top Med Chem.*, 2005; 5(9): 897-911). Se piensa que gran parte de la patología de estas afecciones se debe a una excitación excesiva inducida por el glutamato de las neuronas del SNC. Ya que parece que los mGluR del Grupo I aumentan la excitación neuronal mediada por el glutamato por mecanismos post-sinápticos y el aumento de la liberación de glutamato presináptica, su activación contribuye probablemente a la patología. Por consiguiente, los antagonistas selectivos de los receptores mGluR del Grupo I podrían ser terapéuticamente beneficiosos, específicamente, como agentes neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivos.

El documento WO 2006 120573 se refiere a un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerosas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de mono-*N*- óxidos heterocíclicos, entre los mismos, los *N*-óxidos de compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

La preparación de quinolinas se expuso mediante la aplicación del procedimiento general que se puede encontrar en el documento WO 2005 070890, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 49 y *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1107. En las publicaciones citadas se preparan derivados de 4-amino-3-ciano-quinolina mediante la condensación de anilinas con éster etílico de ácido 2-ciano-3-etoxi-acrílico, seguido del cierre del anillo de los intermedios obtenidos. El cierre térmico del anillo proporcionó derivados de 3-ciano-4-hidroxi-quinolina que se convirtieron en derivados de 3-ciano-4-cloro-quinolina por oxicloruro de fósforo (V). El cierre de anillo con oxihalogenuros de fósforo (V) dio directamente como resultado derivados de 3-ciano-4-halógeno-quinolina. De estos compuestos intermedios no se prepararon ni se caracterizaron según sus propiedades físicas los derivados de 3-arilsulfonil-4-aril-quinolina de fórmula (I) de la presente invención en el documento WO 2006 120573 ni en las publicaciones citadas.

El documento WO 2005 58834 proporciona derivados novedosos de quinolina para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor X de hígado (LXR), particularmente, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y aterosclerosis, compuestos que suprimen la producción de linfocinas de tipo Th-1, dando como resultado mayores niveles de HDL y el metabolismo del colesterol. La fórmula general del documento WO 2005058834 abarca algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, pero se preparó solamente 3-bencenosulfonil-4-fenil-8-trifluorometil-quinolina mediante la reacción del derivado de anilina apropiado (descrito en el Esquema 9 del documento WO 2005 58834) con 1,2-bis(bencenosulfonil)-etileno. Este compuesto no está abarcado por la fórmula general de la presente invención y se demostró que era inactivo sobre los receptores mGluR1 y mGluR5.

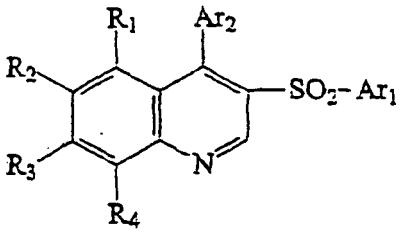
El documento WO 2005 30129 se refiere a compuestos útiles como inhibidores del canal de potasio. Los compuestos en esta clase pueden ser útiles como antagonistas de Kv1.5 para tratar y prevenir arritmias cardiacas y similares, y como inhibidores de Kv1.3 para el tratamiento de inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y similares. La fórmula general del documento WO 2005 30129 abarca algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, pero no se prepararon ni se caracterizaron según sus propiedades físicas derivados de 3-arilsulfonil-4-aril-quinolina de fórmula (I) de la presente invención, solamente derivados de 2-sustituido-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo.

No se declara, ni siquiera se sugiere que los compuestos mencionados en las anteriores publicaciones tengan actividad sobre los receptores mGluR1 y mGluR5.

Los derivados de quinolina útiles en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5 se describen en el documento WO 2007/072093 A1. El uso de derivados de quinolina como ligandos de 5-HT6 se describe en el documento WO 2003/080580 A3. El documento WO 02/28837 A1 se refiere a antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos ligandos con preferencia por el subtipo de receptores mGluR1 y mGluR5 de fórmula (I):

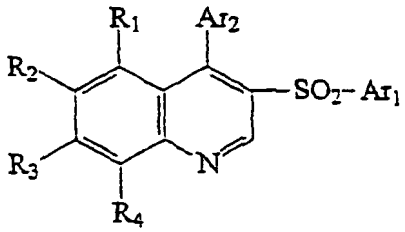


(I)

en la que
Ar_1 representa un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
Ar_2 representa fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
R_1, R_2, R_3 y R_4 representan independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos, a los procedimientos para producir los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su uso en la terapia y/o en la prevención de afecciones patológicas que requieren la modulación de los receptores mGluR1 y mGluR5, tales como trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, dolor agudo y crónico, y disfunciones neuromusculares del tracto urinario inferior.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos ligandos con preferencia para los subtipos de receptores mGluR1 y mGluR5 de fórmula (I):



(I)

en la que
Ar_1 representa un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
R_1, R_2, R_3 y R_4 representan independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, el término “halo” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. Los compuestos de fórmula (I) contienen una o varias funciones básicas de manera que pueden formar sales con ácidos. La invención también se refiere a las sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos, especialmente, las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. El significado del compuesto de fórmula (I) es bien la base libre o la sal, incluso aunque no se haga referencia a ella por separado.

Para la formación de sales de adición de ácidos pueden usarse ácidos tanto orgánicos como inorgánicos.

Los ácidos inorgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Pueden ser ejemplos representativos de ácidos orgánicos monovalentes, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácidos butíricos diferentes, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Pueden ser ejemplos representativos de ácidos orgánicos bivalentes, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico. También pueden usarse otros ácidos orgánicos, tales como hidroxiácidos, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, ácido benzoico o ácido salicílico, así como ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico. Un grupo especialmente valioso de las sales de adición de ácidos es aquél en el que el propio componente ácido es fisiológicamente aceptable y no tiene efecto terapéutico en la dosis aplicada o no ejerce una influencia desfavorable en el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácidos son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. La razón por la que las sales de adición de ácidos, que no forman parte de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, pertenecen a la presente invención, es que en ciertos casos pueden ser ventajosas en la purificación y el aislamiento de los compuestos deseados.

Los solvatos y/o hidratos de compuestos de fórmula (I) también se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

Ar_1 representa fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo y metoxi;
Ar_2 representa fenilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
R_1, R_2, R_3 y R_4 representan independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo,

Son compuestos especialmente importantes de fórmula (I) de la presente invención los siguientes:

4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
8-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,

7-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,

3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
6-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,

6-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
6-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-ciano-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina.

3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-diciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-diciano-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-quinolina,

7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-amino-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina.

Formulaciones farmacéuticas

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos como ingrediente activo y uno o más vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden administrar mediante cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos que son activos cuando se administran por vía oral se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, generalmente, consiste en una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso, tal como agua y etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, un agente conservante, saporífero o colorante.

Se puede preparar una composición en la forma sólida de un comprimido usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos aceptables usados de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico, etc. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Se puede preparar una composición en la forma sólida de una cápsula usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos convencionales y después, éstos se cargan en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después, la dispersión o suspensión se carga en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas están constituidas por una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones de la presente invención para administración nasal que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo se pueden formular de manera práctica como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol de la presente invención comprenden típicamente una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan habitualmente en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recarga para el uso con un dispositivo de pulverización. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dosificación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dosificador de aerosol equipado con una válvula de

graduación que tiene por objeto la eliminación una vez que se han agotado los contenidos del recipiente. Si la forma farmacéutica comprende un dosificador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propulsor orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas farmacéuticas de aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador con bomba.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables son adecuados para administración bucal o sublingual incluyendo comprimidos, grageas y pastillas, donde el ingrediente activo se formula con un vehículo, tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina, glicerina, etc.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo para administración rectal están de forma práctica en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao y otros materiales usados de forma común en la técnica. Los supositorios se pueden formar de forma práctica mezclando en primer lugar la composición con el vehículo o los vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Las composiciones de la presente invención que contiene un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo están preferiblemente en forma de dosis unitaria, tal como comprimido, cápsula o ampolla.

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración oral contiene preferiblemente de 0,1 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo calculados como una base libre.

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables del mismo calculados como una base libre.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden administrar normalmente en un régimen de dosificación diaria. En el tratamiento de trastornos mediados por mGluR1 y mGluR5, tales como esquizofrenia, ansiedad, depresión, angustia, trastornos bipolares y trastornos circadianos o trastornos de dolor crónico y agudo, son útiles los niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día o alternativamente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variarán dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación que tiene por objeto la administración oral a seres humanos puede contener de forma práctica de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250-300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que se está sometiendo a terapia.

Uso médico

Se ha observado que los compuestos de fórmula (I) y/o sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables de la presente invención muestran actividad biológica en receptores mGluR1 y mGluR5 y se espera que sean útiles en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR1 y mGluR5.

Se ha observado que los compuestos de acuerdo con la presente invención o las sales de los mismos muestran un alto grado de potencia y selectividad por subtipos de receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) individuales. En particular, existen compuestos de acuerdo con la presente invención que son receptores mGluR1 y mGluR5 potentes y selectivos. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas con activación excitatoria del receptor mGluR1 y mGluR5 y para inhibir lesión neuronal provocada por activación excitatoria del receptor mGluR1 y mGluR5. Los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor sobre mGluR1 y mGluR5, en mamíferos, incluyendo el ser humano.

Por tanto, se espera que los compuestos de la invención sean bastante adecuados para la prevención y/o el

tratamiento de trastornos mediados por receptor mGluR1 y mGluR5, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, trastornos por dolor crónico y agudo y disfunciones neuromusculares del tracto urinario inferior.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno particular se variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la vía de administración.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en terapia.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR1 y mGluR5.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos de dolor crónico y agudo.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de disfunciones neuromusculares del tracto urinario inferior.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor relacionado con migraña, dolor inflamatorio, trastornos de dolor neuropático tales como neuropatías diabéticas, artritis y enfermedad reumatoide, lumbalgia, dolor post-operatorio y dolor asociado con diversas afecciones que incluyen angina, en cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de demencia senil de enfermedad de Alzheimer, demencia inducida por SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Corea de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, ansiedad aguda, obesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos oftalmológicos, tales como retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos neuropáticos de la audición tales como tinnitus, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuralgia post-herpética y neuralgia trigeminal, tolerancia, abuso de sustancias y abstinencia, X Frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y Síndrome de Down.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de ictus, traumatismo craneal, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, enfermedades cardiovasculares y epilepsia.

Los compuestos también son bastante adecuados para el tratamiento de disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior, tal como urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, mayor frecuencia urinaria, distensibilidad urinaria reducida, cistitis, incontinencia, enuresis y disuria.

Los compuestos también son bastante adecuados para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como relajación de esfínter esofágico inferior transitoria (TLESR), enfermedad por reflujo gastrointestinal y síndrome de intestino irritable.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en este documento, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos mediados por receptor mGluR1 y mGluR5 y cualquier trastorno que se ha enumerado anteriormente.

La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento y/o prevención de trastornos mediados por receptor mGluR1 y mGluR5 y cualquier trastorno que se ha enumerado anteriormente, en un paciente que padece, o en riesgo de padecer, dicha afección, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” incluye tratamiento así como prevención, a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” se deben entender en consecuencia.

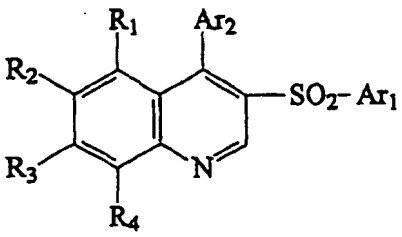
En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo, el término “antagonista” quiere decir un compuesto que, por cualquier medio, bloquea parcial o completamente la ruta de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el ligando.

El término “trastorno”, a menos que se indique de otro modo, significa cualquier afección y enfermedad asociada con actividad de receptor de glutamato metabotrópico.

Procedimientos de Preparación

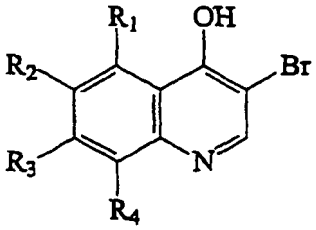
Las reacciones se realizan por procedimientos convencionales. Si es necesario, pueden usarse grupos protectores para proteger grupos funcionales, como es evidente para un especialista en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que Ar_1, Ar_2, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):

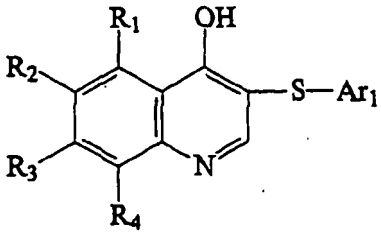


(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):

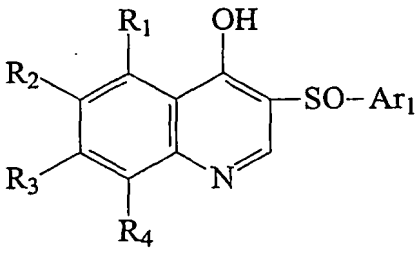
$$Ar_1\text{-}S^-M^+ \qquad \text{(III)}$$

en la que M se selecciona entre metales alcalinos o metales alcalinotérreos, Ar_1 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), para dar un compuesto de fórmula (IV):



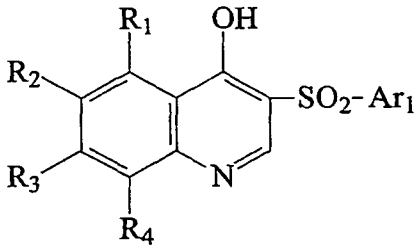
(IV)

en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y Ar_1 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después de esto oxidar un compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V):



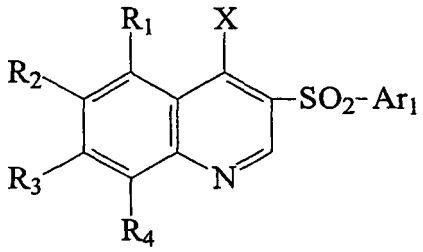
(V)

en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y Ar_1 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después de esto oxidar un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y Ar_1 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después de esto convertir el compuesto obtenido de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que X se selecciona entre grupos cloro, bromo, bencenosulfoniloxi, 4-fluoro-bencenosulfoniloxi, 4-metil-bencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi y R_1, R_2, R_3, R_4 y Ar_1 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después de esto hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (VII) con un derivado de ácido borónico de fórmula (VIII):

$$Ar_2\text{-}B(OH)_2 \qquad \text{(VIII)}$$

en presencia de una base (por ejemplo, carbonato sódico) y un catalizador (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0)) en un disolvente, y opcionalmente después de esto formar sales y/o hidratos y/o solvatos de compuestos de fórmula (I).

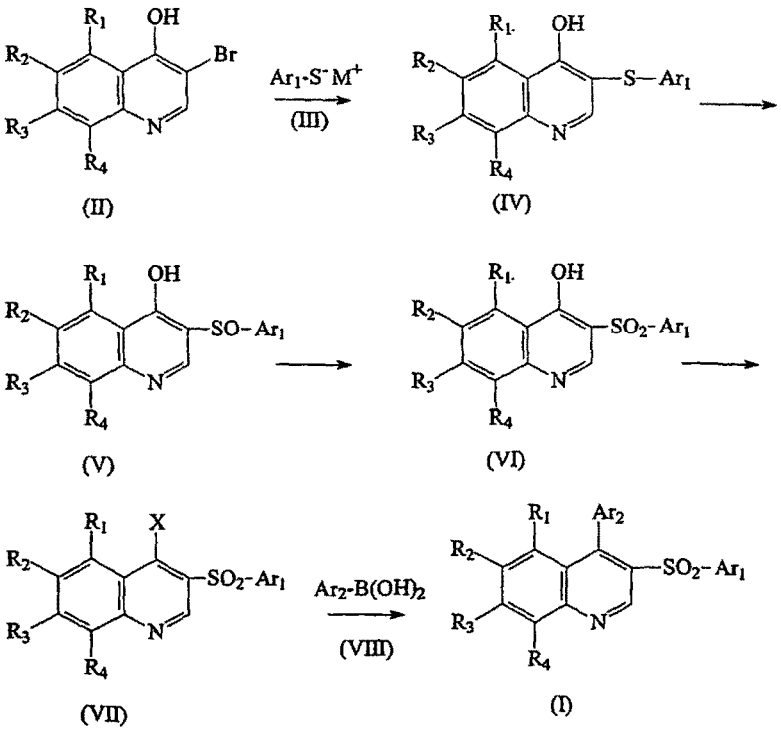
De acuerdo con el Esquema 1, pueden hacerse reaccionar derivados de 3-bromo-quinolin-4-ol de fórmula (II) con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, sal sódica) de tiofenoles de fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV) (por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 9, 1141). Ventajosamente, la reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio y en condiciones de microondas. Los derivados de 3-bromo-quinolin-4-ol de fórmula (II) son conocidos (por ejemplo, 3-bromo-6-cloro-quinolin-4-ol: *J. Chem. Soc.*, **1950**, 384; 3-bromo-7-trifluorometil-quinolin-4-ol: *Synthesis*, 1977, 865) o pueden sintetizarse por procedimientos convencionales. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los tiofenoles de fórmula (III) pueden adquirirse o pueden prepararse por procedimientos convencionales.

La oxidación de derivados de 3-arenosulfanil-quinolin-4-ol de fórmula (IV) puede realizarse en un ácido adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético) con peróxido de hidrógeno para dar sulfóxidos de fórmula (V) y sulfonas de fórmula

(VI), respectivamente.

La conversión de derivados de 3-arenosulfonil-quinolin-4-ol de fórmula (VI) en compuestos de fórmula (VII) puede realizarse por procedimientos de halogenación conocidos con reactivos adecuados (por ejemplo, $POCl_3$, $SOCl_2$, PCl_5, $POBr_3$, PBr_3) o por acilación con el halogenuro del ácido sulfónico apropiado o derivados anhídridos del ácido sulfónico.

Esquema 1



Otro procedimiento para preparar intermedios de fórmula (VI) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

Ar_1-SO_2Na (IX)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con ésteres del ácido α-halógeno-acético de fórmula (X):

Hlg-CH_2-$COOR_5$ (X)

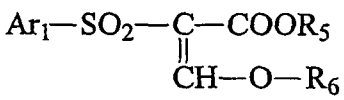
en la que Hlg es halógeno y R_5 es un grupo etilo o metilo, para obtener un compuesto de fórmula (XI):

Ar_1-SO_2-CH_2-$COOR_5$ (XI)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y R_5 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (X); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un ortoformiato de trialquilo de fórmula (XII):

$CH(OR_6)_3$ (XII)

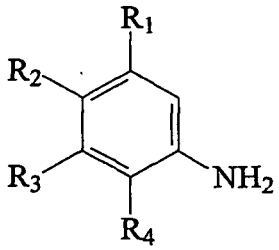
en la que R_6 es un grupo etilo o metilo, para obtener un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

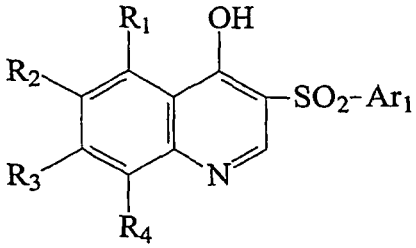
en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), R_5 es como se ha definido

anteriormente para compuestos de fórmula (X) y R_6 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (XII); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un derivado de anilina de fórmula (XIV):



(XIV)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (VI).

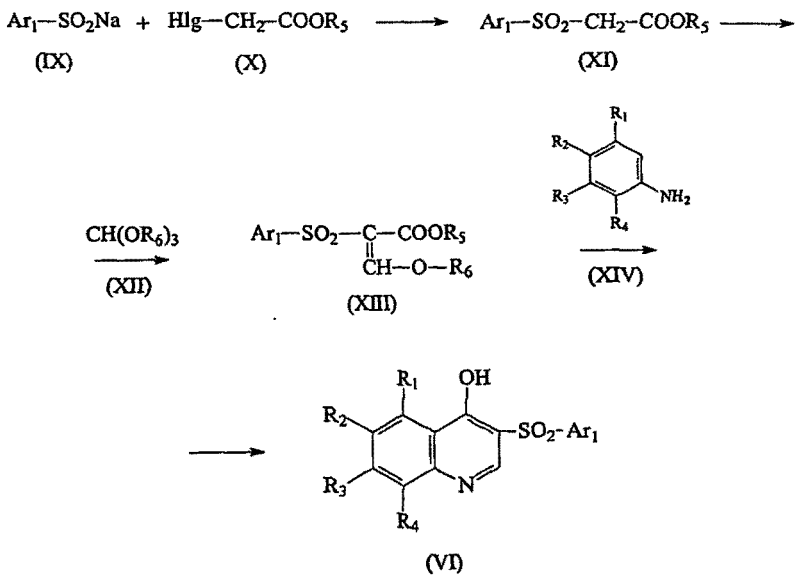


(VI)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), y después de esto convertir el compuesto obtenido de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

De acuerdo con el Esquema 2, los compuestos de fórmula (IX) se hacen reaccionar con ésteres del ácido α-halógeno-acético de fórmula (X) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF o agua). Los compuestos de fórmula (IX) pueden adquirirse o pueden preparares a partir de derivados de cloruro de bencenosulfonilo apropiados por procedimientos conocidos (por ejemplo, *Org. Lett.*, 2003, 5(21), 3895). Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (XI) y compuestos de fórmula (XII) en presencia de anhídrido acético [*J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.*, 1980, 16(7), 1275; *Zh. Org. Khim.*, 1980, 16(7), 1483]. La reacción de compuestos de fórmula (XIII) con derivados de anilina de compuestos de fórmula (XIV) da ésteres del ácido bencenosulfonil-fenilamino-acrílico [por ejemplo, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.*, 1980, 16(7), 1275; *Zh. Org. Khim.*, 1980, 16(7), 1483-1487] que pueden convertirse *in situ* en derivados de quinolin-4-ol de fórmula (VI) (véase la reacción análoga: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.,* 1, 1994, 4, 387-392).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (IV), compuestos de fórmula (V), compuestos de fórmula (VI) y compuestos de fórmula (VII) y/o enantiómeros y/o racematos y/o diastereómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos formados con ácidos o bases son novedosos.

Los compuestos de fórmula (I) contienen una o más funciones básicas de manera que pueden transformarse en sus sales con ácidos y/o pueden liberarse a partir de las sales de adición de ácidos por tratamiento con una base.

Los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse en hidratos y/o solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden interconvertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula (I) diferente por procedimientos sintéticos convencionales.

Procedimientos de ensayo biológico

Ensayo de unión a receptor mGluR1

Se realizaron ensayos de unión a receptor mGluR1 de acuerdo con el procedimiento modificado de Lavreysen y col. (Mol. Pharm., 2003, 63, 1082). Basándose en la alta homología entre los receptores mGluR1 humanos y de rata, se usó la preparación de membrana cerebelosa de rata para determinar las características de unión de compuestos de referencia y compuestos novedosos al mGluR1 de rata. Como radioligando se usó [3H]R214127 (3 nM) y se determinó la unión no específica en presencia de 1 μM de R214127.

Se determinaron los valores de CI-50 a partir de las curvas de desplazamiento por análisis de regresión no lineal y se convirtieron por el procedimiento de ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 3099) en valores de Ki.

Ensayos de unión al receptor mGluR5

Se determinó la unión al receptor mGluR5 de acuerdo con Gasparini y col (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 12: 407-409) con modificaciones. Se usó una preparación de membrana cerebro-cortical de rata para determinar las características de unión de compuestos de referencia y compuestos novedosos al mGluR5 de rata. Se usó una línea de células A18 que expresaba hmGluR5a (adquirido en Euroscreen) para determinar las características de unión de los compuestos químicos al receptor mGluR5a humano. Se usó como radioligando [3H]-M-MPEP (2 nM). Se determinó la unión no específica en presencia de M-MPEP 10 μM.

Evaluación de actividad funcional

Cultivos celulares para receptores mGluR5 y mGluR1 de rata nativos

Se estimó la potencia funcional en receptores mGluR5 y mGluR1 de rata nativos usando cultivos celulares neocorticales primarios obtenidos de embriones de rata Charles River de 17 días de edad y cultivos celulares cerebelosos primarios obtenidos de ratas Wistar de 4 días de edad, respectivamente (para los detalles sobre la preparación de cultivos de células nerviosas véase Johnson, M, I.; Bunge, R. P. (**1992**): Primary cell cultures of

peripheral and central neurons and glia. En: Protocols for Neural Cell Culture, eds: Fedoroff, S.; Richardson A., The Humana Press Inc., 51-77). Después del aislamiento, las células se sembraron en microplacas convencionales de 96 pocillos y los cultivos se mantuvieron en una atmósfera de aire al 95% - CO_2 al 5% a 37 ºC. Los cultivos neocorticales y cerebelosos se usaron para las mediciones de calcio después de 5-7 y de 3-4 días *in vitro*, respectivamente.

Cultivos celulares para receptores mGluR5a humanos recombinantes

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban de forma estable receptores mGluR5a humanos recombinantes (CHO-mGluR5a, adquiridas en Euroscreen) en medio F12 que contenía FCS al 10%, solución antimicótica antibiótica al 1 %, 400 µg/ml de G418, 250 µg/ml de zeocina, 5 µg/ml de puromicina. Las células se mantuvieron a 37 ºC en un incubador humidificado en una atmósfera de CO_2 al 5%/aire al 95% y se sometieron a pases tres veces por semana. Las células se sembraron a 2,5-3,5 x 10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos convencionales, se indujo la expresión del receptor añadiendo 600 ng/ml de doxiciclina al día siguiente. Las mediciones de calcio se realizaron 16-24 horas después de la adición del agente inductor.

Medición fluorimétrica de concentración de calcio citosólico

Se realizaron mediciones de concentración de calcio citosólico ($[Ca^{2+}]_i$) en cultivos neocorticales y cerebelosos primarios y sobre células CHO-mGluR5a que expresaban de manera estable receptores mGluR5a humanos. Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos convencionales y antes de la medición se cargaron con un colorante sensible a Ca^{2+} fluorescente, fluo-4/AM (2 µM): los cultivos neuronales se cargaron en su medio de cultivo, las células CHO-mGluR5a se cargaron en tampón de ensayo (NaCl 145 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, $CaCl_2$ 2 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 20 mM, probenecid 2 mM, pH = 7,4) complementado con piruvato-Na 2 mM y 30 µg/ml de glutamato-piruvato transaminasa (en el caso de células CHO-mGluR5a, estos complementos también estaban presentes durante el desarrollo de las mediciones de $[Ca^{2+}]_i$). La carga se realizó incubando las células con 100 µl/pocillo de solución de colorante a 37 ºC en un incubador humidificado en una atmósfera de CO_2 al 5%/aire al 95% durante 40-120 min. Para detener la carga de colorante, las células se lavaron dos veces con tampón de ensayo. Después del lavado, se añadieron diversas concentraciones de los compuestos de ensayo (diluidos en tampón de ensayo de una solución madre de DMSO o de dimetilformamida (DMF), la concentración final de DMSO/DMF fue <0,1%) o tampón a cada pocillo dependiendo del ajuste experimental. En el caso de cultivos neocorticales, el tampón de ensayo también contenía TTX (0,5 µM, para suprimir las oscilaciones espontáneas de $[Ca^{2+}]$i, en el caso de cultivos cerebelosos, el probenecid se sustituyó con sulfinpirazona (0,25 mM).

Después de la incubación a 37 ºC durante 10-20 min, los cambios basales y provocados por agonista de [Ca2+]i se midieron columna por columna con un fluorímetro de lector de placa (FlexStation II, Molecular Devices). La excitación y detección de la emisión se realizó desde el fondo de la placa. Todo el procedimiento de medición se realizó a 37 ºC y se controló por software a medida. Se ensayó la potencia inhibidora de los compuestos de ensayo midiendo la reducción en la elevación provocada por agonista de $[Ca^{2+}]_i$ en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos. Se usó DHPG como agonista para los tres cultivos, la concentración fue 20 y 100 µM para cultivos neocorticales y cerebelosos, respectivamente. En el caso de células CHO-mGluR5a se aplicó DHPG a una concentración de CE80, los valores de CE80 se obtuvieron de curvas de dosis-respuesta determinadas diariamente. Los datos de fluorescencia se expresaron como $\Delta F/F$ (cambio de fluorescencia normalizado con respecto al nivel basal).

Todos los tratamientos en una única placa se midieron en múltiples pocillos. Los datos de todos los pocillos con el mismo tratamiento se promediaron y los valores promedios se usaron para el análisis. La potencia inhibidora de un compuesto en un único punto de concentración se expresó como porcentaje de inhibición de la respuesta de agonista de control. Las curvas de concentración-inhibición sigmoideas se ajustaron a los datos (obtenidos de al menos tres experimentos independientes) y se determinaron los valores de CI50 como la concentración que produce la mitad de la inhibición máxima provocada por el compuesto. Los datos de fluorescencia sin procesar se analizaron usando Soft Max Pro (Molecular Devices), el ajuste de la curva se realizó con GraphPad Prism.

Resultados

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención mostraron afinidad por receptores mGluR1 y mGluR5 tanto de rata como de ser humano y se probó que eran antagonistas funcionales ya que inhibieron las respuestas funcionales provocadas por estimulación de receptores mGluR5.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

A menos que se indique específicamente otra cosa, todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, a un intervalo de temperaturas de 18-25 ºC. El transcurso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan únicamente como ilustración. Las estructuras de todos los intermedios y productos finales se aclararon por IR, RMN y espectroscopía EM. Cuando se dan, los rendimientos se proporcionan únicamente como ilustración. Cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta (δ) para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, usando el disolvente indicado. Para la forma de las señales se usan las abreviaturas convencionales.

Ejemplos

Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por diferentes procedimientos conocidos descritos en la bibliografía.

Ejemplo 1

4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina; Tabla I, compuesto 1

3-(4-Metilbencenosulfanil)-quinolin-4-ol

Una mezcla de 3-bromo-quinolin-4-ol (0,448 g, 2 mmol; *J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1229-1231*), 4-metilbencenotiol (0,30 g, 2,4 mmol), *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,115 g, 0,1 mmol), *terc*-butilato sódico (0,23 g, 2,4 mmol) y DMF (2,0 ml) se agitó y se irradió a 142 ºC durante 3 horas en un vial para microondas de 8 ml. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente de gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluyente A: cloroformo, eluyente B: cloroformo:metanol = 95:5) para dar 0,33 g del compuesto del título con un rendimiento del 62%.
EM (IE) M^+ = 268,2

3-(4-Metil-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol

A una mezcla de 3-(4-metil-bencenosulfanil)-quinolin-4-ol (0,25 g, 0,936 mmol) y ácido trifluoroacético (5,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético (c = 3,0 M, 3,7 ml). La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 6 ml de agua. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando 0,24 g del compuesto del título con un rendimiento del 86%.
EM (IE) M^+ = 300,1

4-Cloro-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina

Una mezcla de 3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (0,24 g, 0,8 mmol) y oxicloruro de fósforo (V) (15 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. El oxicloruro de fósforo (V) se retiró por destilación y el residuo se vertió en hielo. La suspensión se agitó durante 2 horas a 0-5 ºC, se neutralizó con carbonato sódico y se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dando 0,23 g del compuesto del título con un rendimiento del 90%.
EM (IE) M^+ = 318,2

4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina

Una mezcla de 4-cloro-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (0,2 g, 0,67 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (0,16 g, 1,0 mmol) en 8 ml de dioxano se agitó durante 20 horas a 90 ºC con carbonato potásico (0,5 g, 3,6 mmol) y *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g, 0,035 mmol). Después de la refrigeración, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, eluyente: cloroformo) para obtener 0,21 g del compuesto del título con un rendimiento del 80%.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*): 9,61 (s, 1H); 8,21 (dm, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,98 (ddd, *J* = 8,5, 6,8, 1,4 Hz, 1H); 7,64 (ddd, *J* = 8,5, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,30-7,24 (m, 3H); 7,04-6,98 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).
EM (IE) M^+ = 393,8

clorhidrato de 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina

Se disolvió 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina (40 mg, 0,102 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) y a la solución se le añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (c = 1,6 M, 0,14 ml, 0,224 mmol). El sólido se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío, dando 35 mg del compuesto del título con un rendimiento del 80%.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): 9,61 (s, 1H); 8,22 (dm, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,98 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 1,4 Hz, 1H); 7,64 (ddd, *J* = 8,6, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,50-7,43 (m, 2H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,31-7,23 (m, 3H); 7,05-6,98 (m, 2H),2,36 (s, 3H).
EM (IE) M^+ = 393,8

Ejemplo 2

Éster metílico del ácido (4-cloro-bencenosulfonil)-acético (intermedio)

Una mezcla de bromoacetato de metilo (11,25 ml, 116 mmol) y 4-cloro-bencenosulfinato sódico (25,2 g, 116 mmol) en DMF (120 ml) se agitó y se calentó a 80 ºC durante 2 h. La solución se diluyó con agua (360 ml). El aceite separado se extrajo con cloroformo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 80 ml). La fase orgánica se evaporó al vacío, obteniendo 22,4 g del compuesto del título con un rendimiento del 77,7%.
EM (IE) M^+ = 249,1.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, éster metílico del ácido

(3-cloro-bencenosulfonil)-acético (EM (IE) M^+ = 249,1); éster metílico del ácido (3,5-dicloro-bencenosulfonil)-acético (EM (IE) M^+ = 283,1); éster metílico del ácido (4-metoxi-bencenosulfonil)-acético (EM (IE) M^+ = 245,1); (3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-acético éster metílico del ácido (EM (IE) M^+ = 267,1); éster metílico del ácido (3,5-difluoro-bencenosulfonil)-acético (EM (IE) M^+ = 251,1); éster metílico del ácido (3-fluoro-bencenosulfonil)-acético (EM (IE) M^+ = 233,2).

Ejemplo 3

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (intermedio)

La mezcla de éster metílico del ácido (4-cloro-bencenosulfonil)-acético (22,4 g, 90 mmol), otoformiato de trietilo (33,2 ml, 216 mmol) y anhídrido acético (19,1 ml, 203 mmol) se calentó a reflujo durante 3 h con destilación simultánea del etanol, otoformiato de trietilo y anhídrido acético, y después se evaporó a sequedad. El material en bruto (22,7 g, 82,8%) se usó en la siguiente etapa sin purificación.
EM (IE) M^+ = 305,1.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, éster metílico del ácido 2-(3-cloro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (EM (IE) M^+ = 305,1); éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (EM (IE) M^+ = 323,1); éster metílico del ácido 2-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (EM (IE) M^+ = 340,1); éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (EM (IE) M^+ = 289,1); éster metílico del ácido 2-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (EM (IE) M^+ = 314,2).

Ejemplo 4

7-Cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (intermedio)

La mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (7,62 g, 25 mmol) y 3-cloroanilina (3,19 g, 25 mmol) en éter difenílico (20 ml) se calentó casi a reflujo durante 1 h. Después de la refrigeración, el precipitado se filtró y se lavó con éter, obteniendo 4,25 g del compuesto del título con un rendimiento del 48,0%. EM (IE) M^+ = 355,1.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 8-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 355,1); 6-cloro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 338,1); 6-ciano-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 329,2); 8-cloro-3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 390,1); 7-cloro-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 356,1).

Ejemplo 5

3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4,7-dicloroquinolina (intermedio)

Se calentó a reflujo 7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-hidroxiquinolina (4,25 g, 12 mmol) en oxicloruro de fósforo (V) (5,6 ml, 60 mmol) durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se hizo alcalina con una solución 5 M de hidróxido sódico. Después de la refrigeración, el precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniendo 3,8 g del compuesto del título con un rendimiento del 85,0%.
EM (IE) M^+ = 373,2.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 3-(3-cloro-bencenosulfonil)-4,6-dicloroquinolina (EM (IE) M^+ = 373,2); 3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4,8-dicloroquinolina (EM (IE) M^+ = 373,2); 4-cloro-6-ciano-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 347,1); 4-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina (EM (IE) M^+ = 357,1).

Ejemplo 6

4-bromo-7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-quinolina (intermedio)

Una mezcla de 7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-quinolin-4-ol (0,5 g, 1,41 mmol) y oxibromuro de fósforo (V) (1,2 g, 4,2 mmol) en cloroformo (30 ml) y trietilamina (1 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el pH se ajustó a 10 con una solución acuosa de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cristalización en éter dietílico, obteniendo 0,45 g del compuesto del título con un rendimiento del 77%.
EM (IE) M^+ = 418,1.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 4-bromo-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina (EM (IE) M^+ = 347,1); 4-bromo-7-cloro-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 420,1); 4-bromo-7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina (EM (IE) M^+ = 436,1);

4-bromo-7-cloro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 402,1);
4-bromo-7-cloro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 402,1);
4-bromo-7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 409,2);
4-bromo-7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 427,1).

Ejemplo 7

7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina

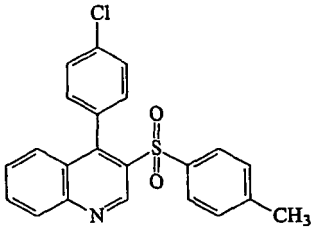
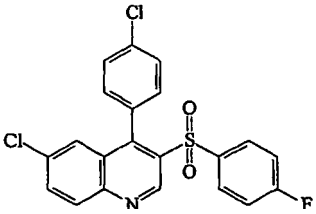
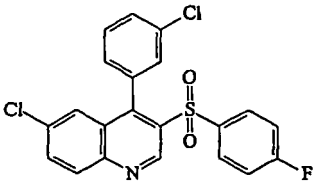
Tabla I compuesto 4

Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-quinolina (0,42 g, 1 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,21 g, 1,5 mmol) y *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,07 mmol) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 8 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, eluyente: cloroformo) y se cristalizó en metanol, obteniendo 0,29 g del compuesto del título con un rendimiento del 67%.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): 6,92-6,98 m (2H) [H-14,18]; 7,06-7,13 m (2H) [H-15,17]; 7,25-7,32 m (5H) [H-6, 22,23,25, 26]; 7,44 dd (1H) [H-7]; 9,23 d (1H) [H-9]; 9,77 s (1H) [H-2]
EM (IE) M^+ = 433,2

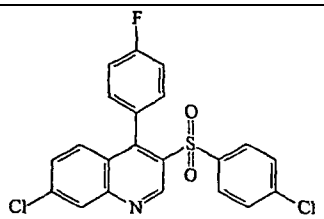
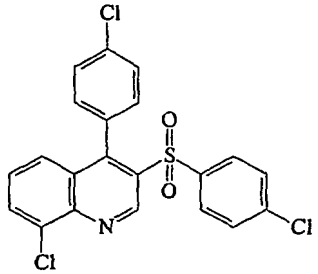
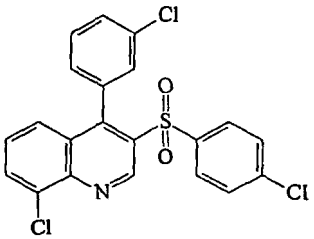
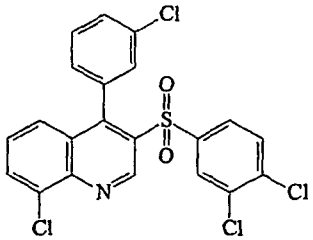
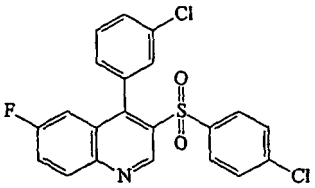
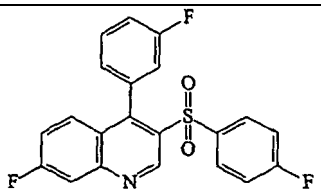
Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina (Tabla I compuesto 9, EM (IE) M^+ = 400,2), 4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina (Tabla I compuesto 17, EM (IE) M^+ = 426,2), 4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina (Tabla I compuesto 35, EM (IE) M^+ = 434,2), 4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina (Tabla I compuesto 53, EM (IE) M^+ = 428,2), 3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina (Tabla I compuesto 68, EM (IE) M^+ = 419,3), 3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina (Tabla I compuesto 101, EM (IE) M^+ = 418,2), 7-cloro-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina (Tabla I compuesto 170, EM (IE) M^+ = 434,2), 7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina (Tabla I compuesto 186, EM (IE) M^+ = 441,2).

En la siguiente tabla se dan ejemplos de compuestos de fórmula (I) y su afinidad para los receptores mGluR5 y mGluR5 de rata.

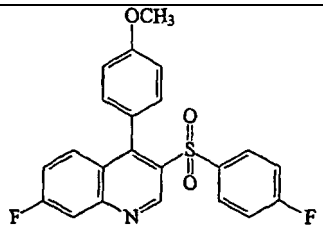
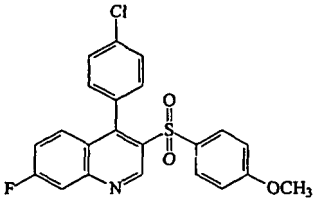
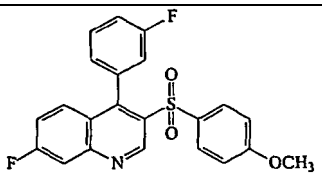
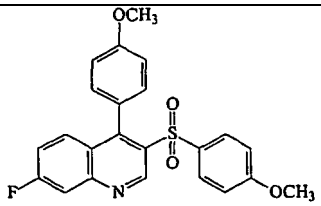
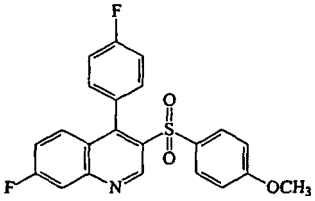
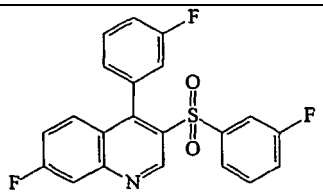
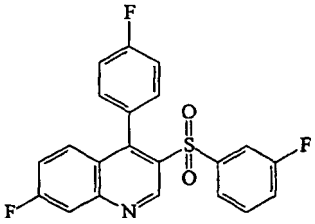
Tabla

Comp. Nº	Estructura	$(M+H)^+$ o M^+	K_i de mGlu5 (nM)	K_i de mGlu1 (nM)
1.		393,8		**
2.		433,2	*	*
3.		433,2	*	*

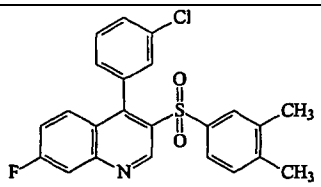
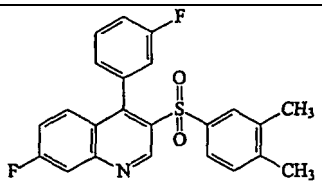
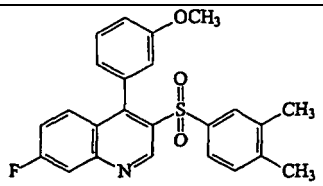
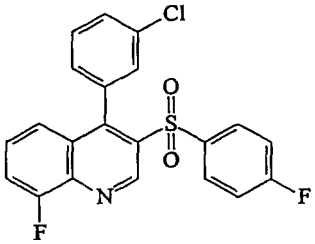
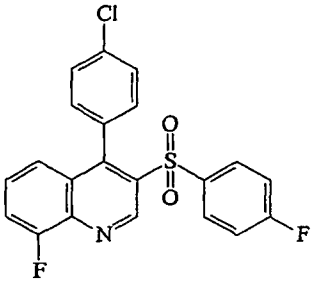
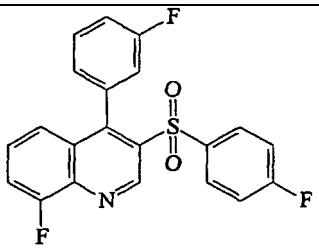
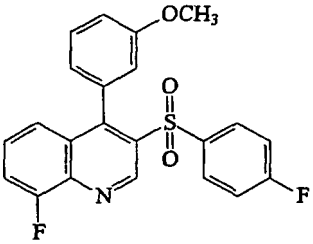
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
4.		433,2		**
5.		450,1	**	*
6.		450,1	**	*
7.		484,1		
8.		433,2	*	*
9.		400,2		**

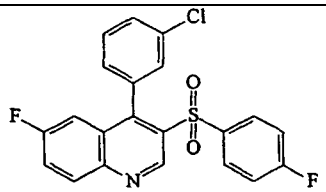
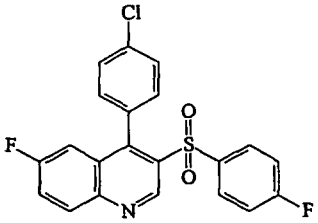
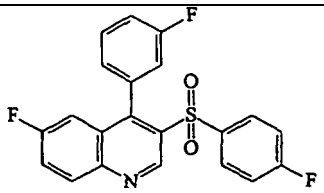
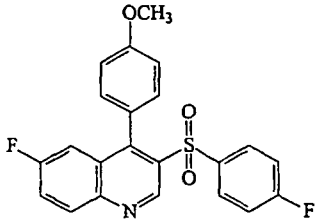
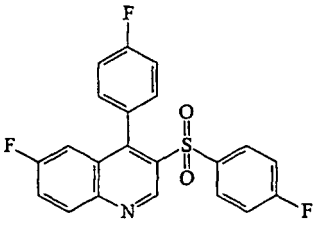
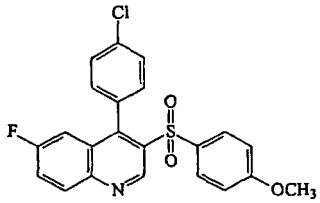
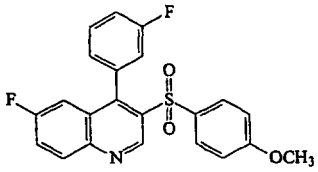
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
10.		412,2	**	*
11.		428,2		*
12.		412,2	**	*
13.		424,2		*
14.		412,2	**	*
15.		400,2		**
16.		400,2		*

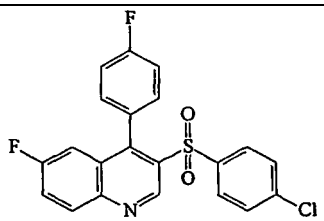
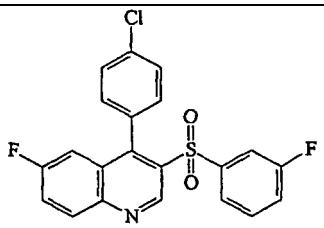
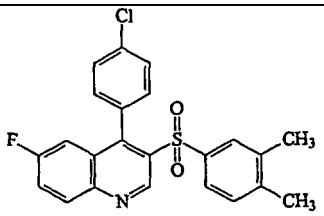
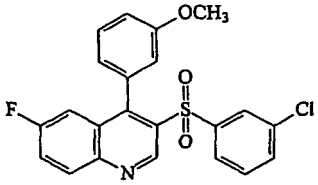
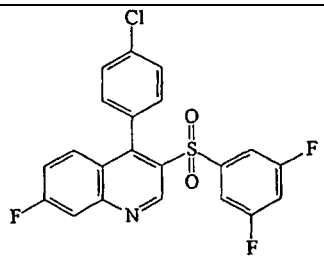
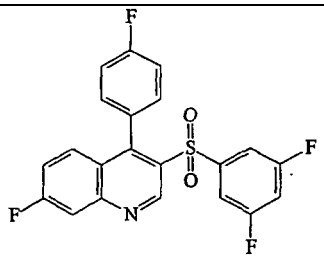
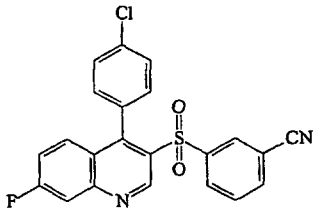
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
17.		426,2		*
18.		410,2		*
19.		422,3		*
20.		416,2		
21.		416,2		**
22.		400,2		**
23.		412,2		*

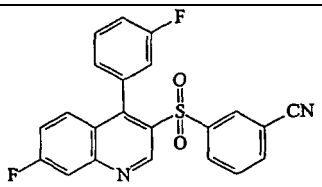
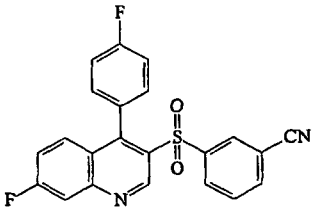
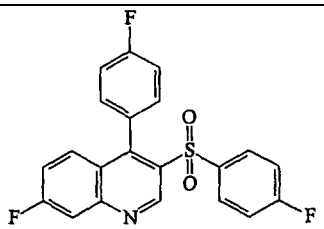
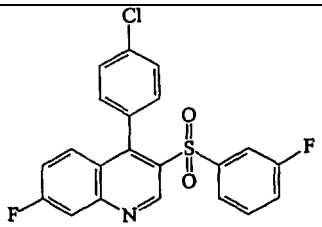
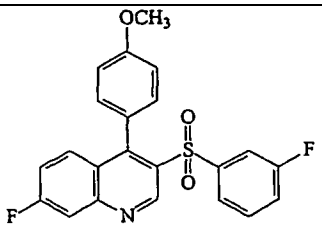
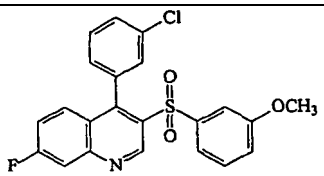
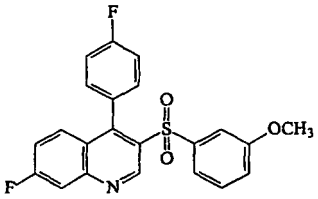
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
24.		416,2	*	*
25.		416,2	**	*
26.		400,2	**	*
27.		412,2	*	*
28.		400,2	*	*
29.		428,2		*
30.		412,2	**	*

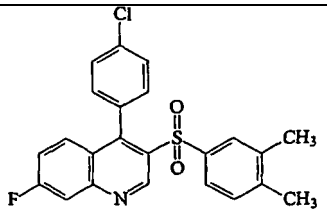
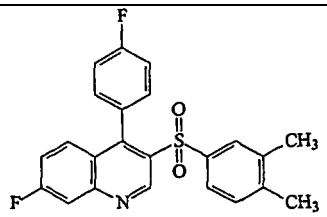
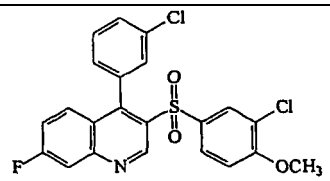
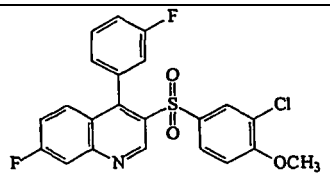
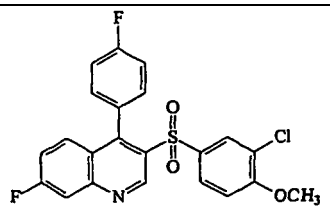
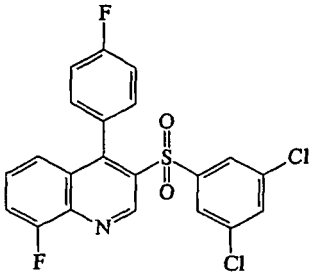
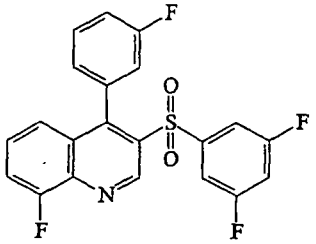
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
31.		416,2	*	*
32.		416,2	*	*
33.		426,2		*
34.		428,2	*	*
35.		434,2		*
36.		418,2		*
37.		423,2		**

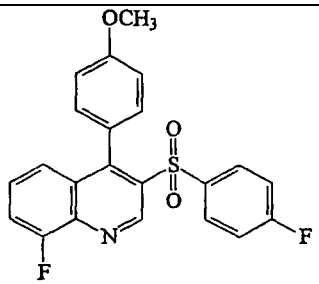
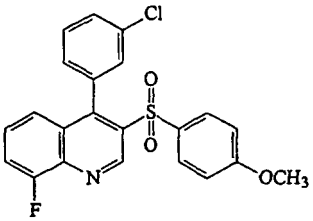
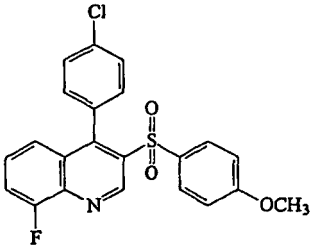
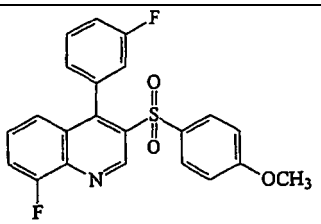
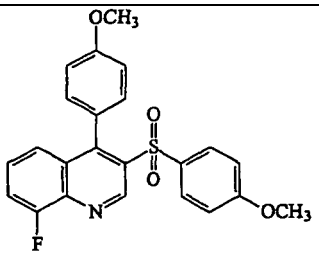
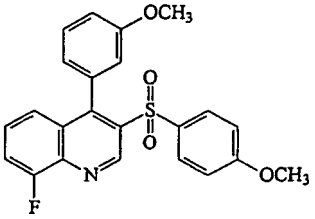
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
38.		407,2		**
39.		407,2		**
40.		400,2		*
41.		416,2		*
42.		412,2	*	*
43.		428,2		*
44.		412,2		*

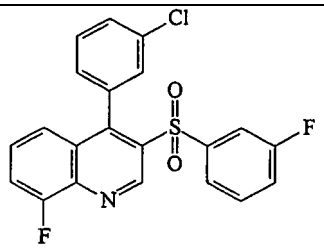
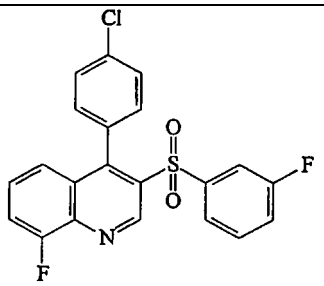
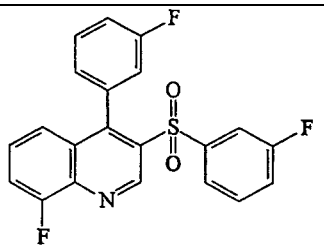
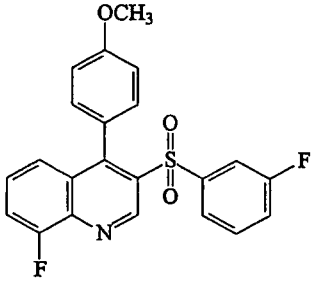
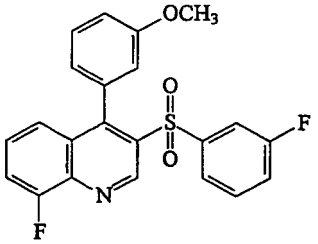
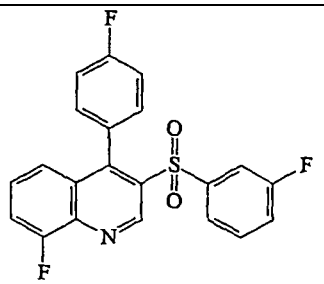
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
45.		426,2		*
46.		410,2		*
47.		463,2		**
48.		446,2		*
49.		446,2		*
50.		451,2		
51.		418,2		*

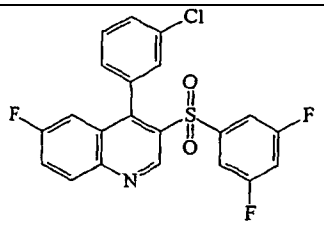
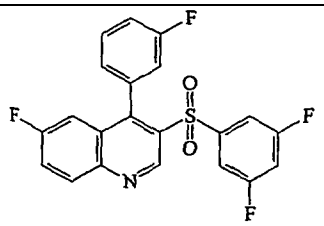
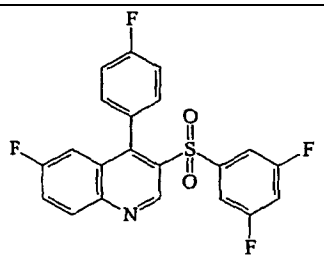
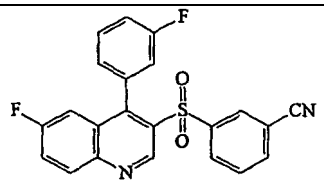
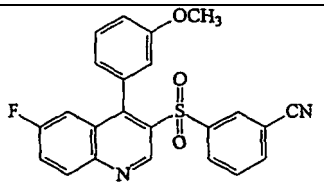
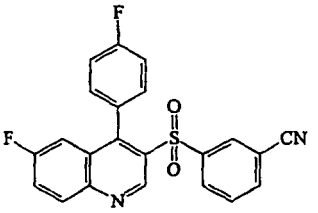
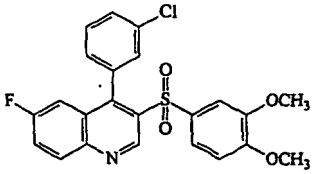
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
52.		412,2		*
53.		428,2		*
54.		428,2		
55.		412,2		*
56.		424,2		*
57.		424,2		*

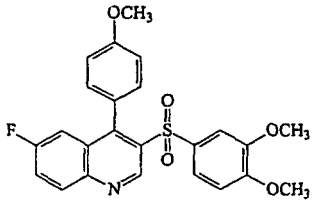
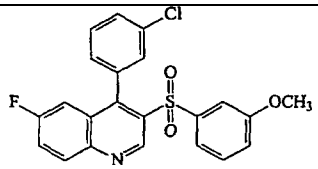
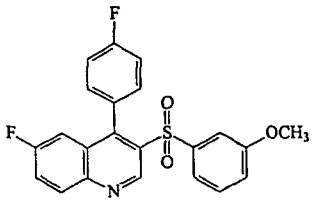
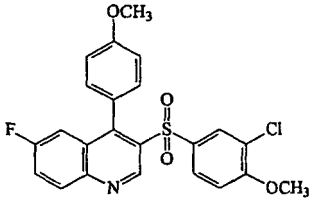
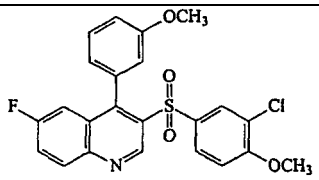
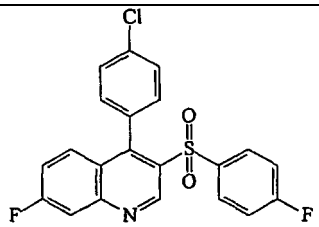
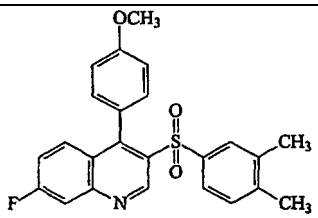
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
58.		416,2		**
59.		416,2		**
60.		400,2		**
61.		412,2		*
62.		412,2		*
63.		400,2		**

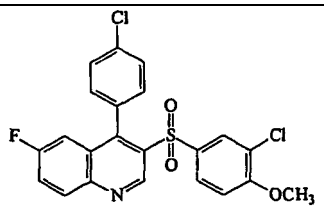
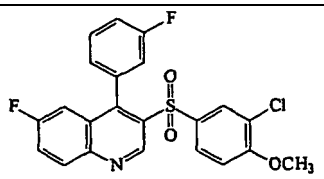
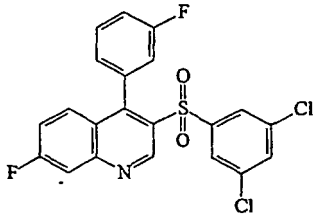
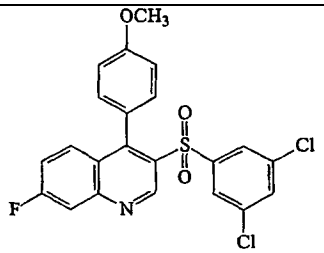
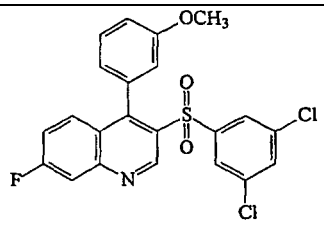
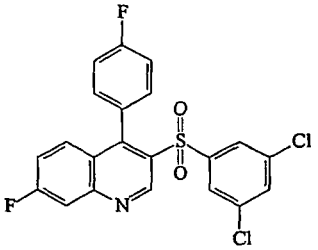
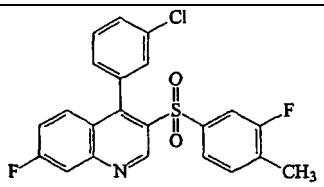
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
64.		434,2	*	*
65.		418,2	**	**
66.		418,2	**	*
67.		407,2		**
68.		419,3		*
69.		407,2		**
70.		458,3	*	*

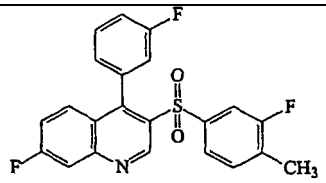
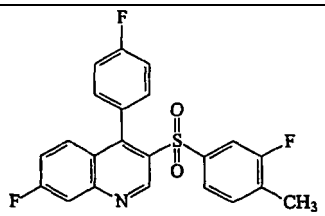
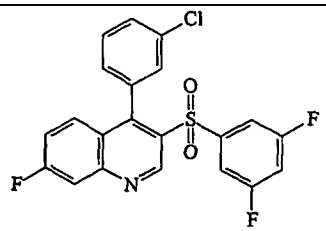
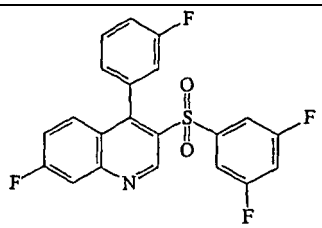
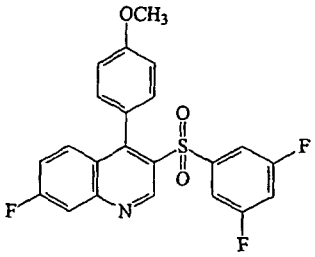
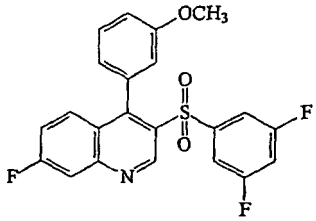
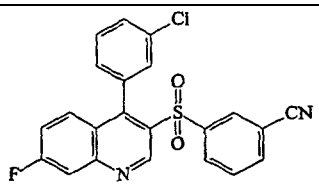
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
71.		454,3	*	*
72.		428,2		*
73.		412,2		*
74.		458,3		*
75.		458,3		*
76.		416,2		*
77.		422,3		*

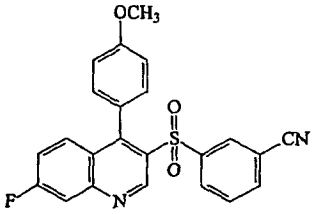
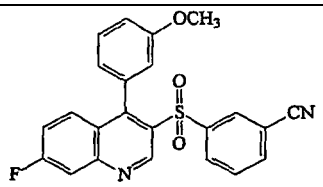
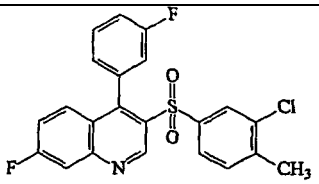
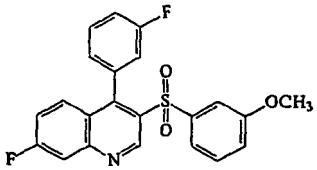
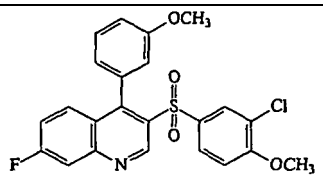
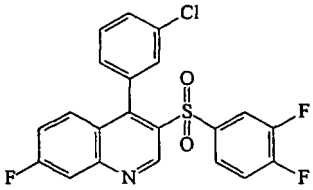
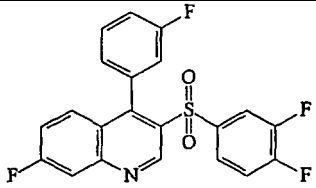
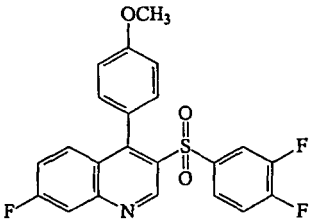
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
78.		463,2		*
79.		446,2		*
80.		451,2		**
81.		463,2		*
82.		463,2		*
83.		451,2		**
84.		430,2		*

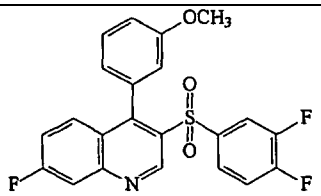
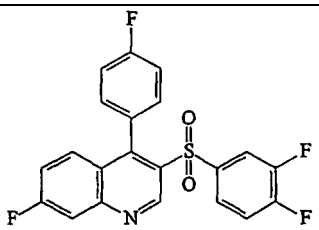
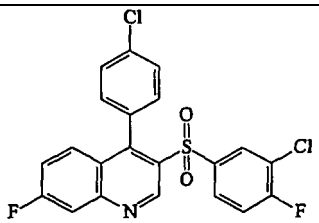
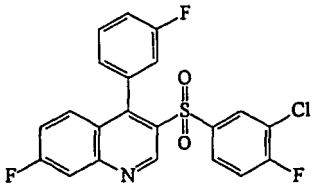
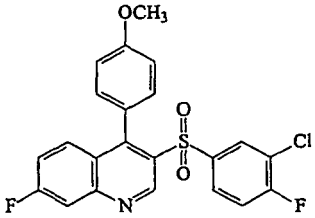
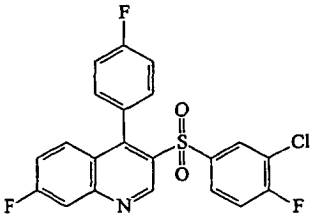
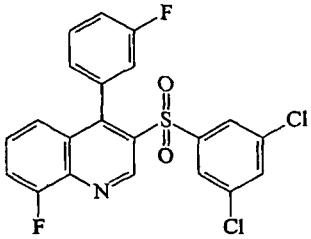
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
85.		414,2		*
86.		414,2		*
87.		434,2	**	*
88.		418,2		**
89.		430,3		*
90.		430,3		*
91.		423,2		

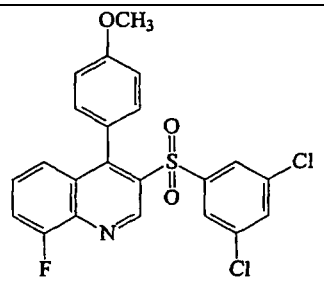
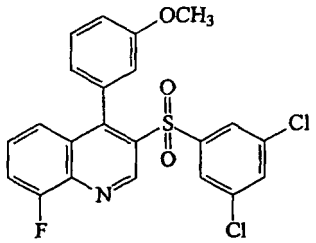
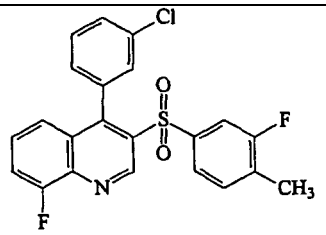
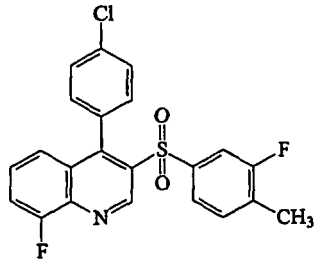
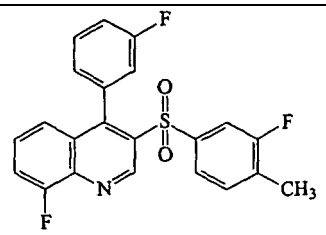
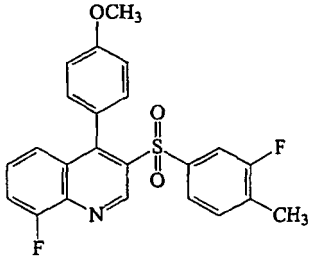
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
92.		419,3		**
93.		419,3		*
94.		430,2		*
95.		412,2	**	*
96.		458,3	**	*
97.		434,2	**	**
98.		418,2		**
99.		430,3		*

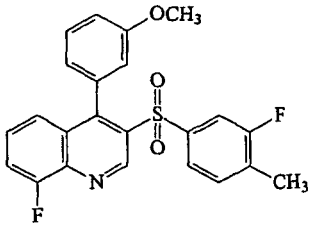
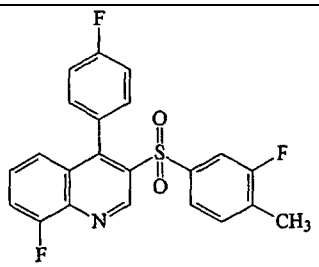
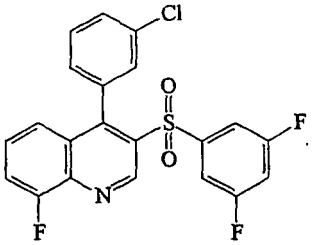
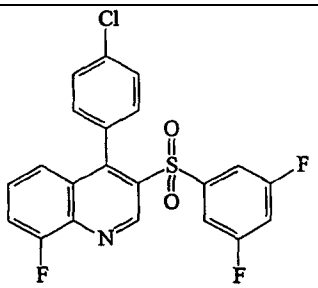
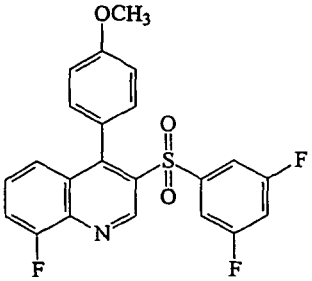
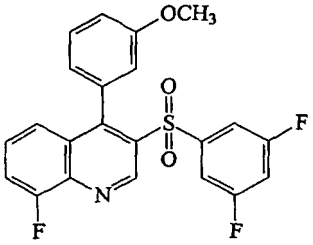
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
100.		430,3		*
101.		418,2		**
102.		451,2		**
103.		434,2		
104.		446,2		**
105.		434,2		
106.		451,2		*

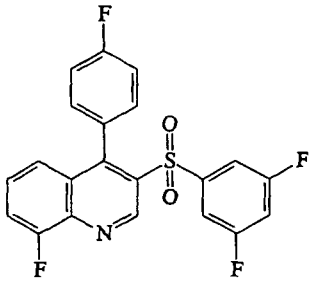
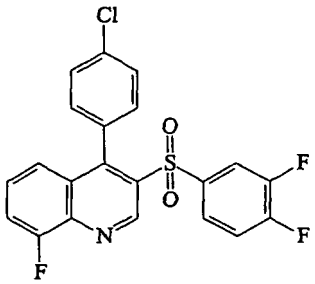
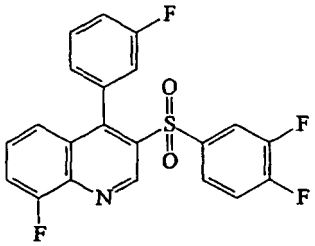
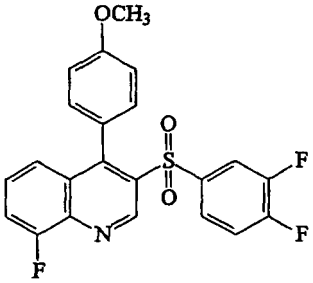
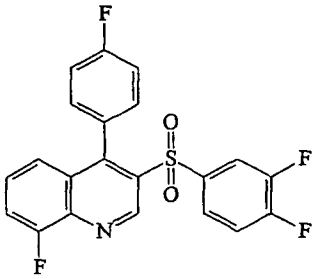
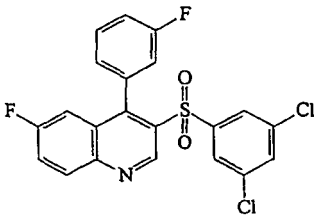
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
107.		463,2		*
108.		463,2		*
109.		430,2		*
110.		430,2		*
111.		414,2		*
112.		426,3		*

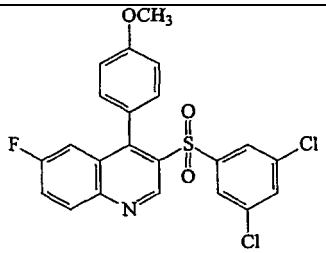
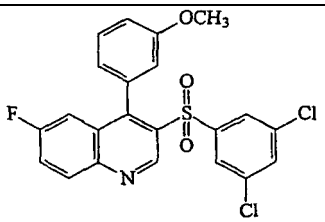
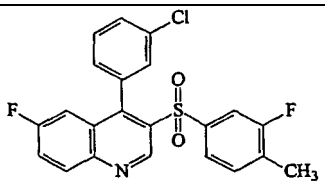
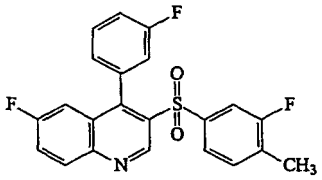
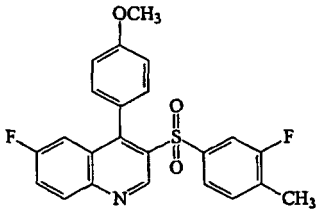
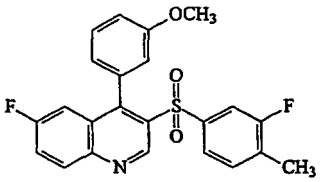
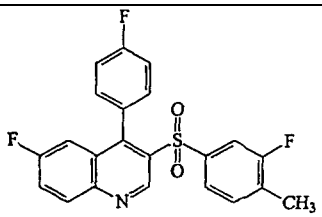
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
113.		426,3		*
114.		414,2		*
115.		434,2		**
116.		434,2		**
117.		430,3		*
118.		430,3		*

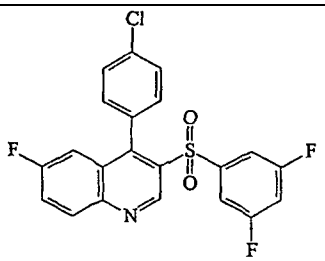
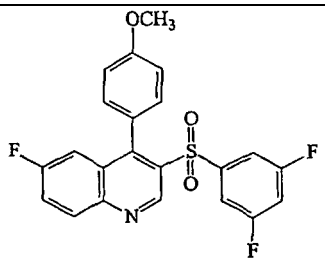
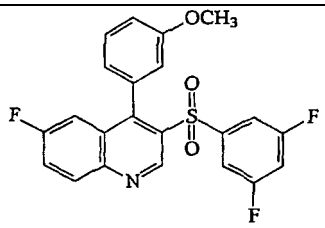
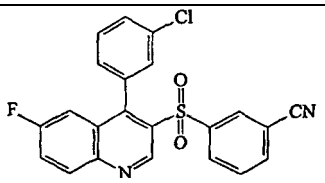
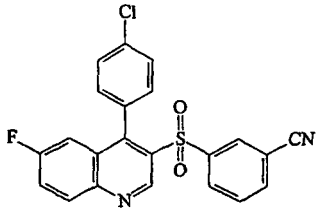
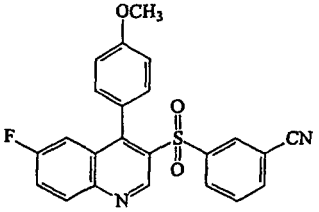
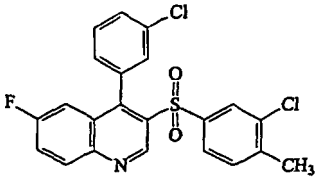
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
119.		418,2		
120.		434,2	**	
121.		418,2		
122.		430,3	*	
123.		418,2		
124.		451,2	**	

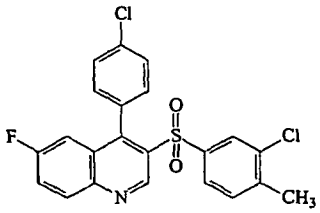
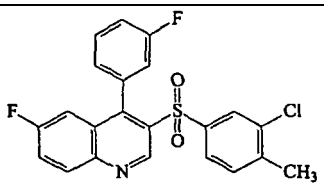
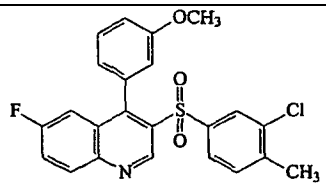
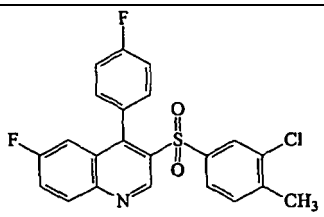
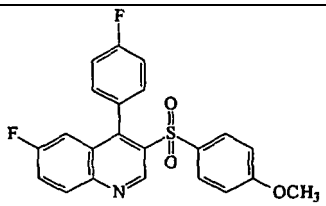
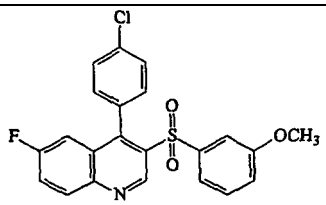
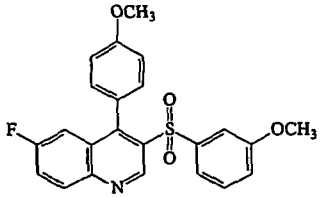
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
125.		463,2		*
126.		463,2		*
127.		430,2		*
128.		414,2		*
129.		426,3		*
130.		426,3		*
131.		414,2		*

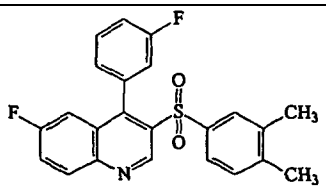
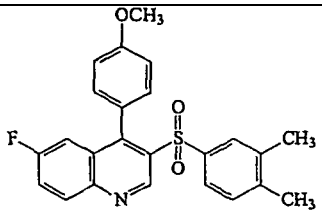
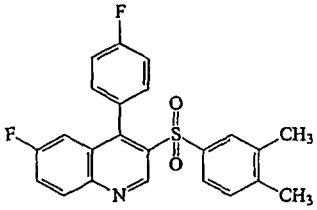
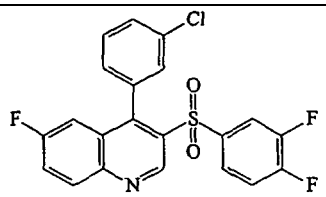
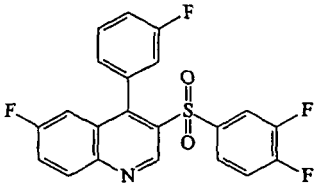
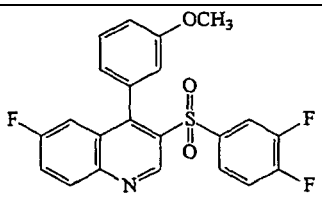
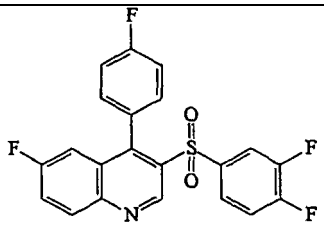
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
132.		434,2	**	*
133.		430,3	**	*
134.		430,3	**	*
135.		423,2		**
136.		423,2		**
137.		419,3		*
138.		447,2		*

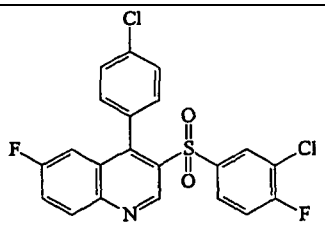
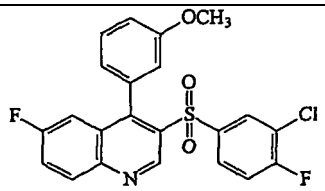
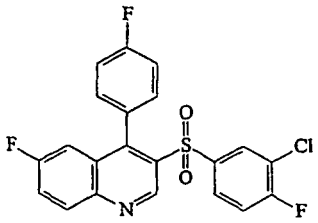
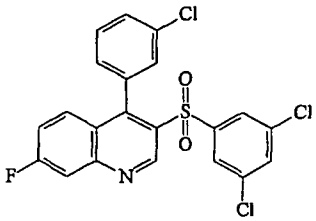
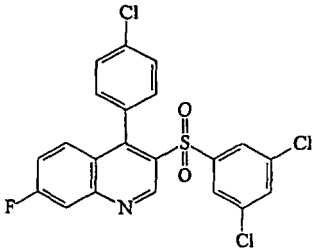
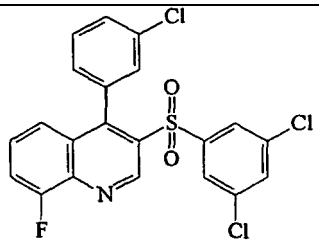
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
139.		447,2		*
140.		430,2		*
141.		442,2		*
142.		430,2		*
143.		412,2	**	*
144.		428,2		*
145.		424,2		*

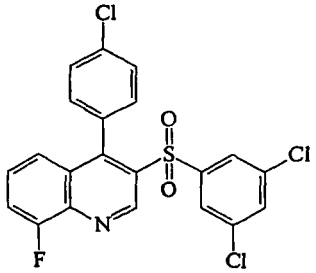
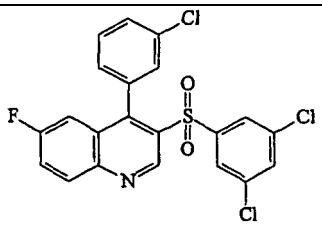
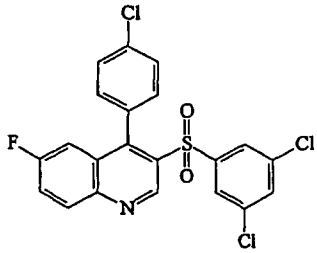
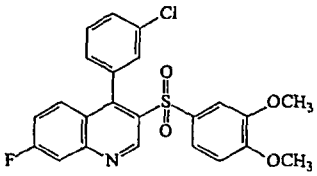
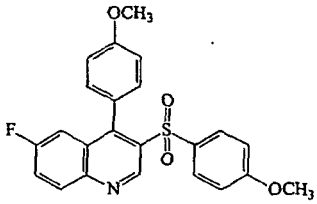
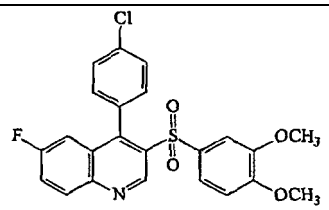
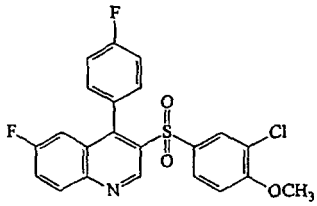
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
146.		410,2		*
147.		422,3		*
148.		410,2		*
149.		434,2	**	**
150.		418,2		**
151.		430,3	**	*
152.		418,2		**

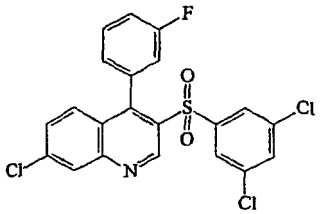
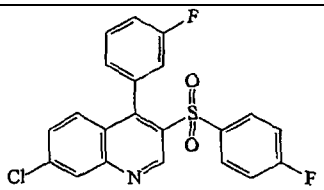
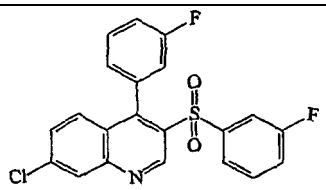
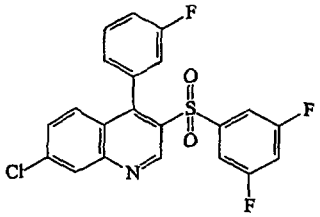
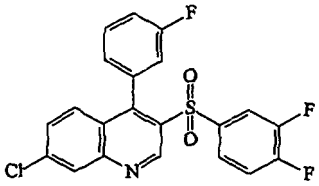
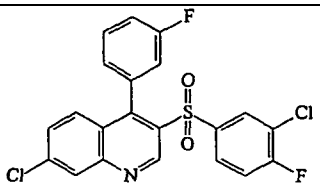
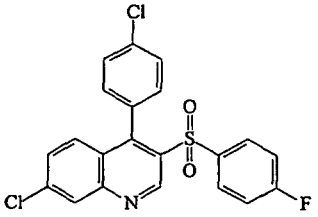
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
153.		451,2		**
154.		446,2		*
155.		434,2		**
156.		468,1		**
157.		468,1		**
158.		468,1		**

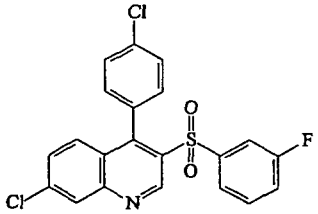
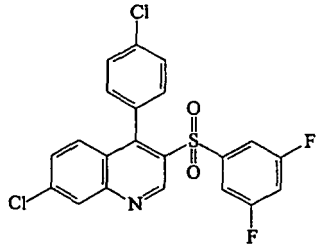
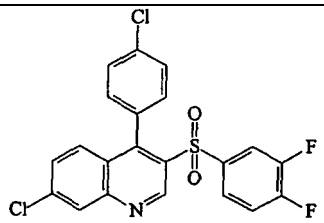
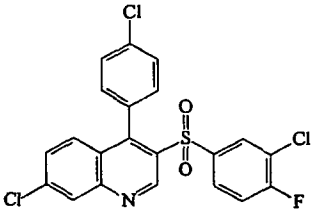
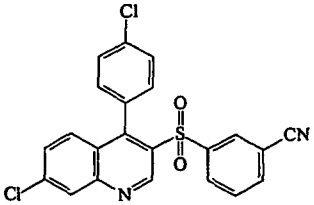
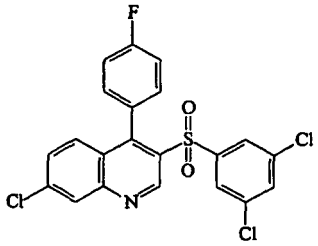
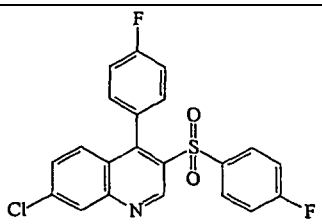
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
159.		468,1		**
160.		468,1		*
161.		468,1		*
162.		458,3	*	*
163.		424,2		*
164.		458,3	*	*
165.		446,2	*	*

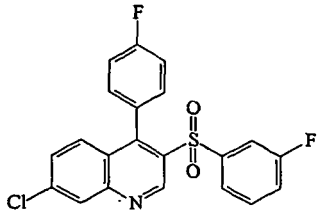
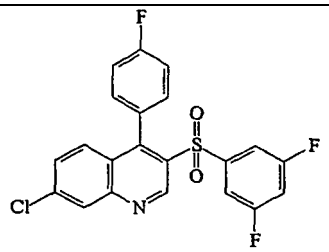
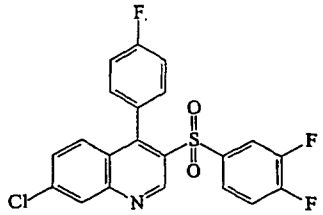
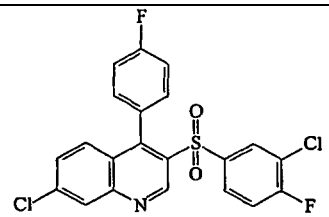
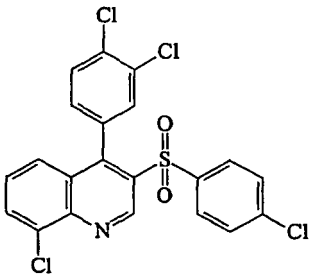
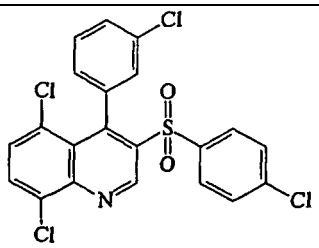
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
166.		468,1		*
167.		416,2		*
168.		416,2		*
169.		434,2		*
170.		434,2		*
171.		451,2		*
172.		433,2		*

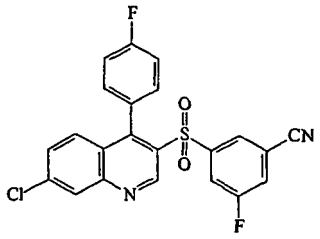
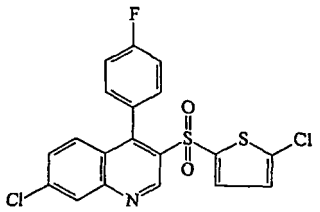
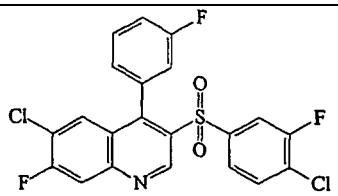
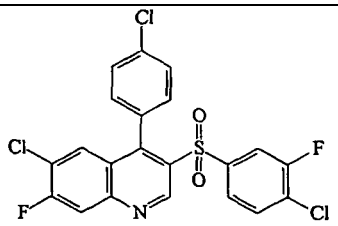
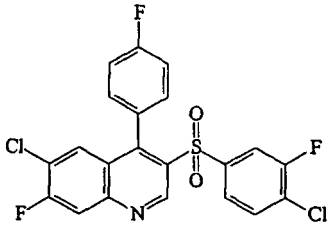
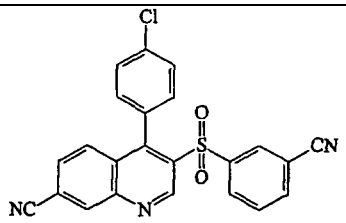
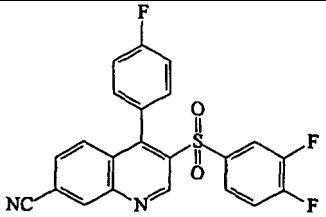
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
173.		433,2		*
174.		451,2		*
175.		451,2		*
176.		468,1		*
177.		440,2		*
178.		468,1		*
179.		416,2		*

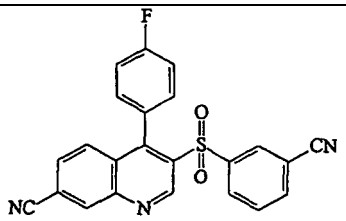
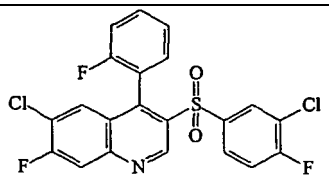
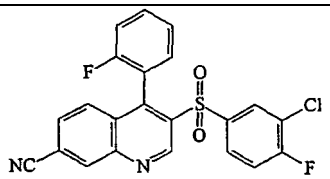
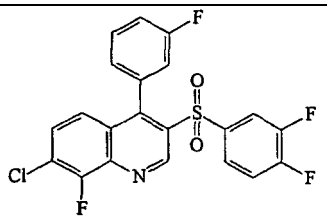
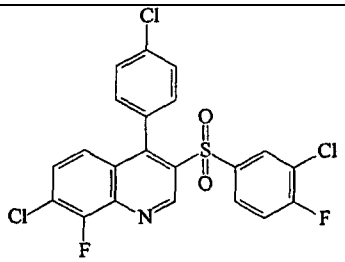
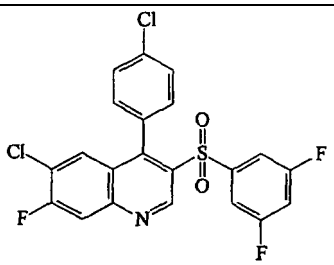
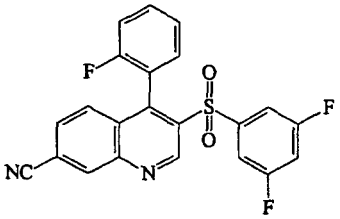
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
180.		416,2		*
181.		434,2		*
182.		434,2		*
183.		451,2		*
184.		484,1	*	*
185.		484,1	*	*

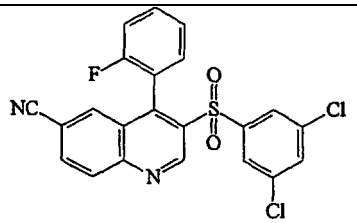
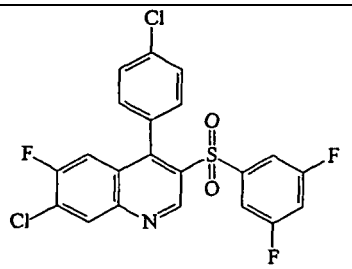
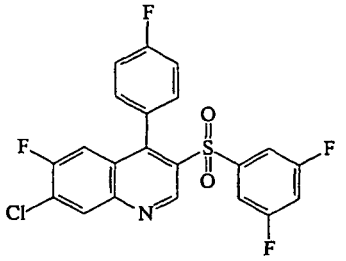
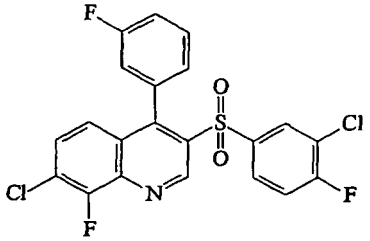
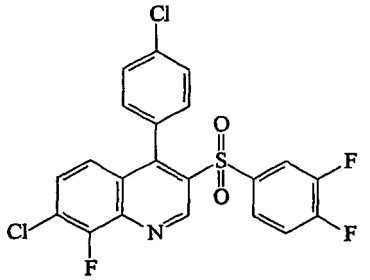
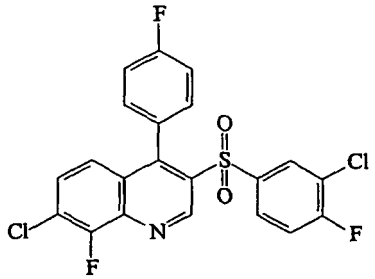
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
186.		441,2		*
187.		439,2	**	*
188.		469,2	**	*
189.		485,2		*
190.		469,2		*
191.		430,2	**	*
192.		425,2	*	*

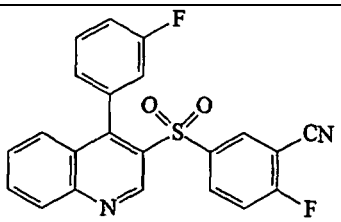
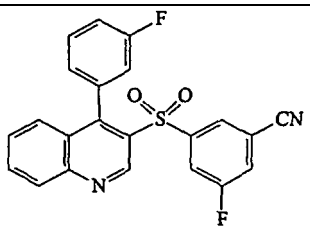
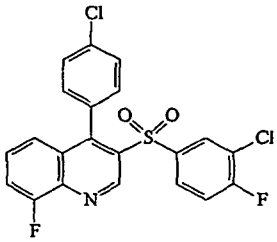
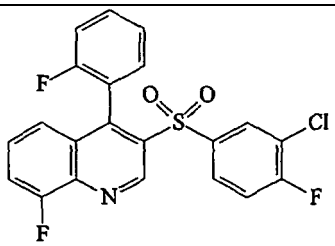
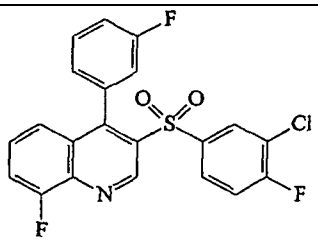
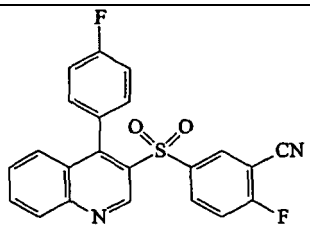
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
193.		414,3	**	*
194.		469,2	*	*
195.		441,2		*
196.		452,2		*
197.		485,2		*
198.		469,2	*	*
199.		425,3	**	*

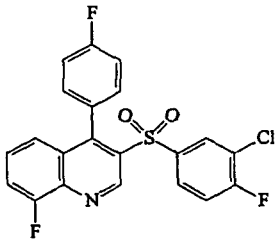
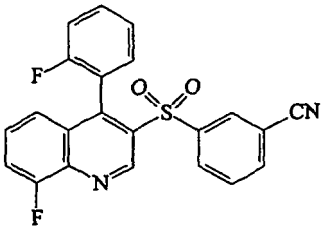
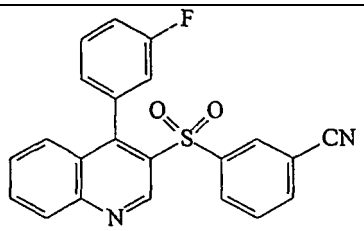
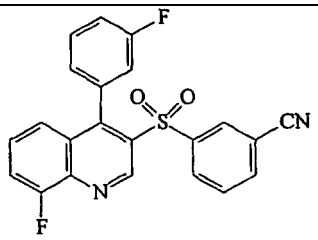
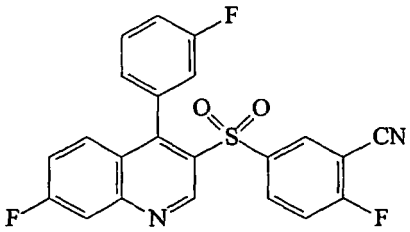
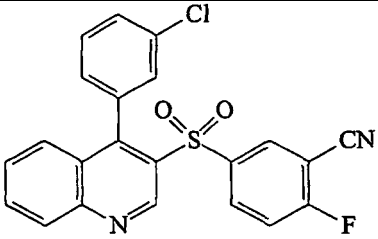
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
200.		458,2	*	*
201.		469,2	*	*
202.		452,2	**	*
203.		469,2		*
204.		469,2		*
205.		469,2		*

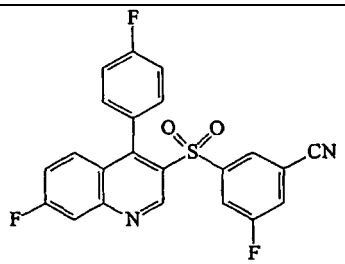
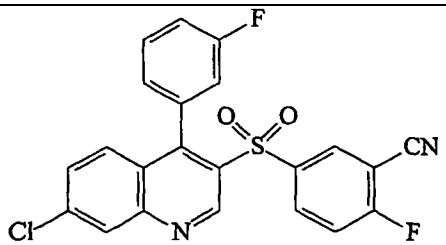
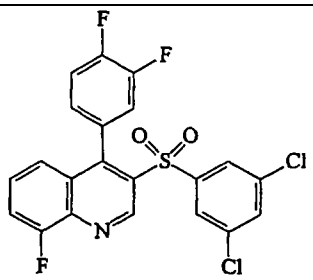
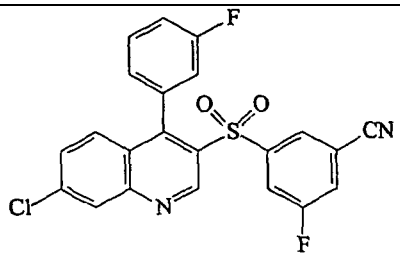
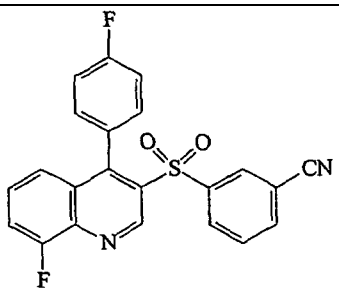
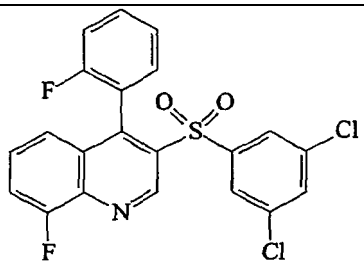
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
206.		407,3		*
207.		407,3		*
208.		451,1		**
209.		434,2		**
210.		434,2		**
211.		407,3		*

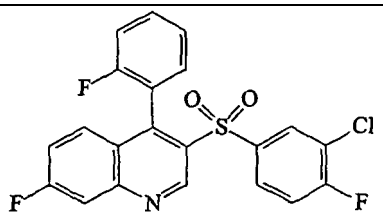
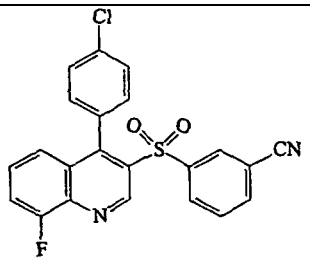
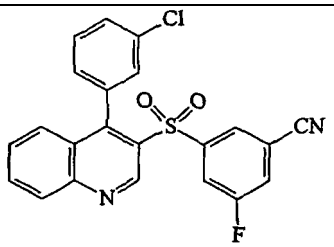
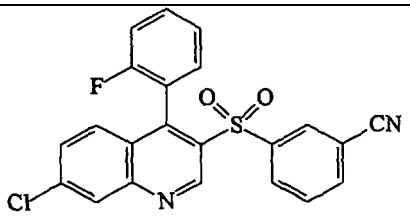
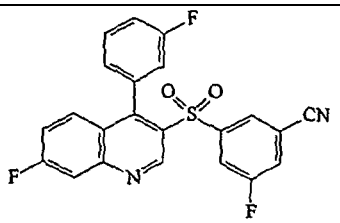
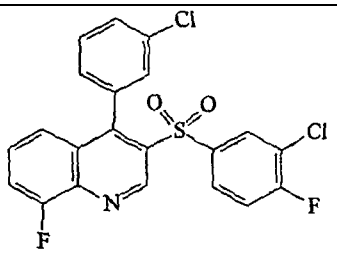
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
212.		434,2		**
213.		407,2		*
214.		389,1		*
215.		407,2		*
216.		425,1		*
217.		423,2		*

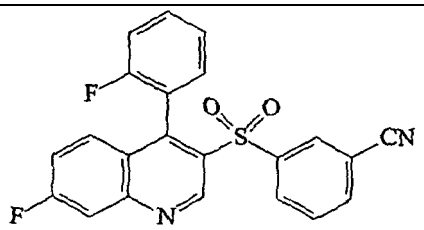
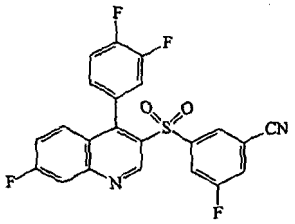
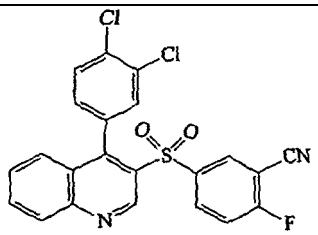
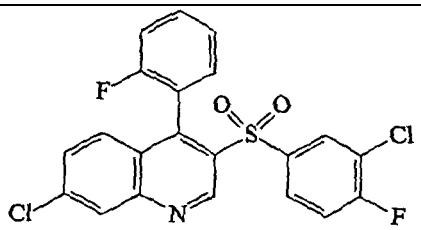
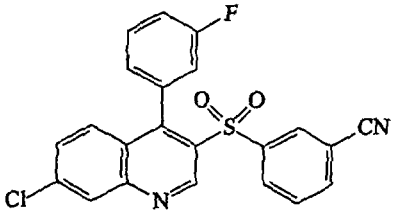
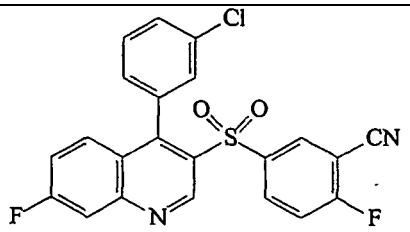
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
218.		425,1		*
219.		441,0		
220.		469,4		*
221.		441,0		**
222.		407,2		*
223.		451,2		*

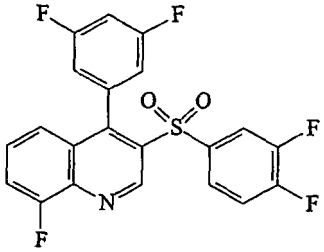
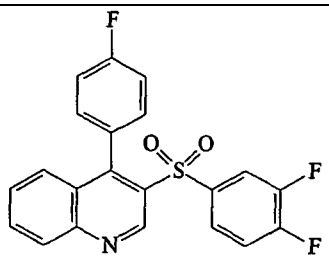
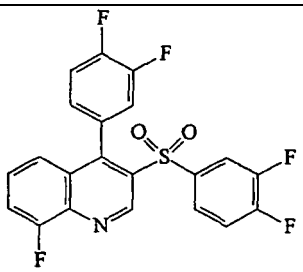
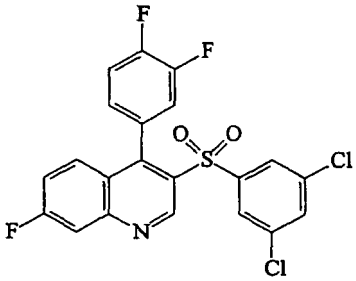
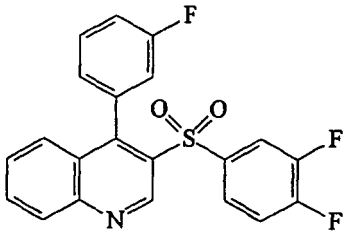
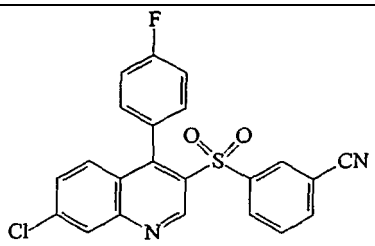
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
224.		434,2		**
225.		423,2		*
226.		423,2		*
227.		423,2		
228.		425,1		*
229.		451,2		**

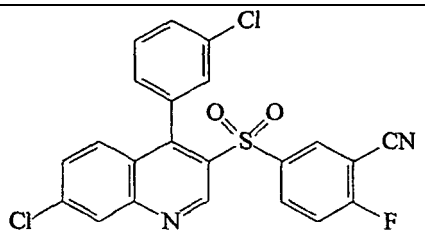
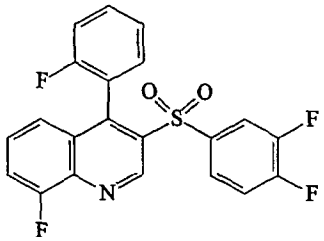
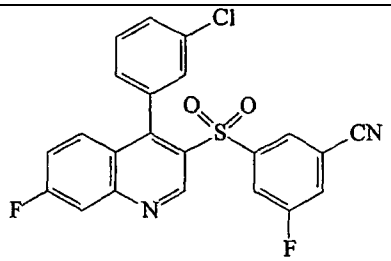
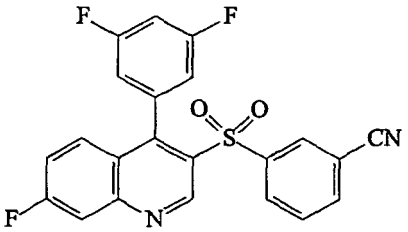
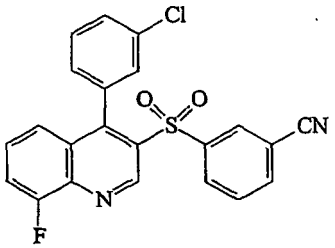
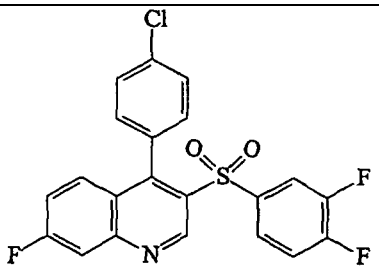
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
230.		407,2		*
231.		443,4		*
232.		457,3		*
33.		451,2		
234.		423,3		
235.		441,2		*

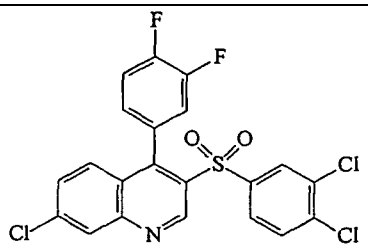
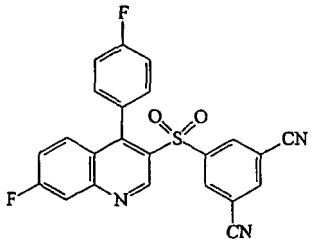
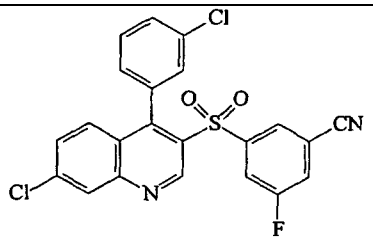
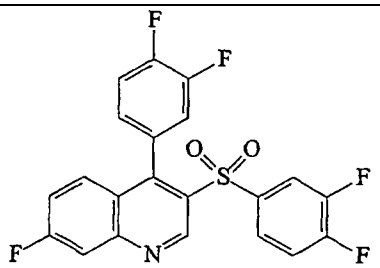
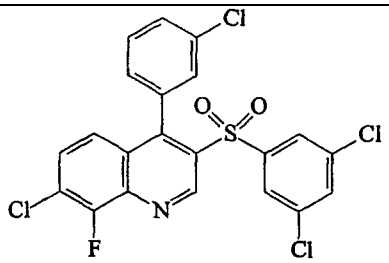
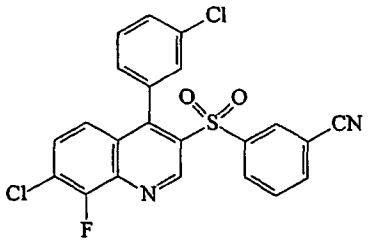
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
236.		436,2		**
237.		400,3		*
238.		436,2		*
239.		468,8		*
240.		400,1		*
241.		423,3		**

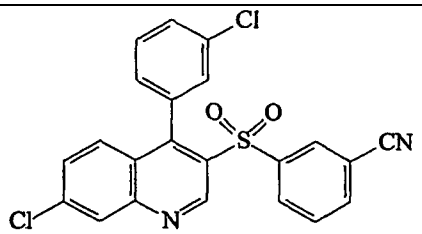
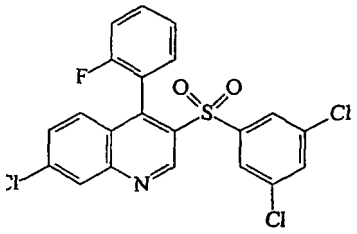
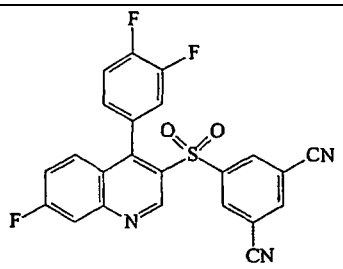
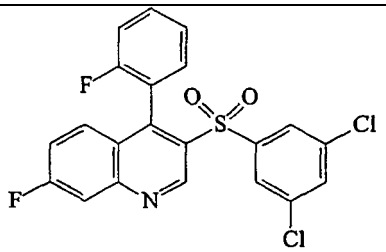
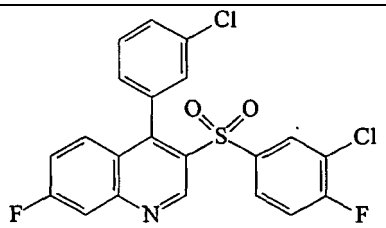
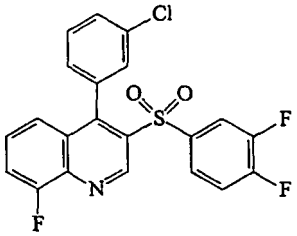
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
242.		458,0		
243.		418,2	*	
244.		441,2	*	
245.		425,2	**	
246.		423,2	*	
247.		434,2	*	

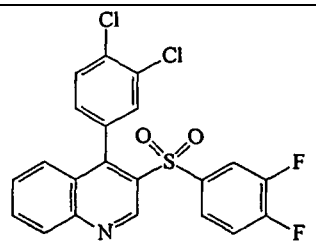
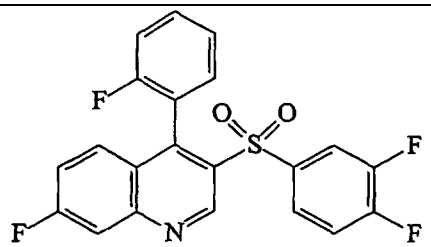
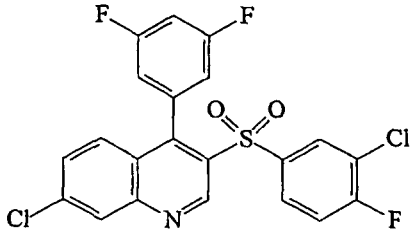
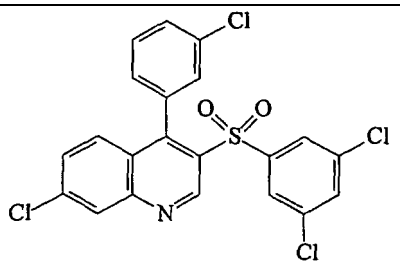
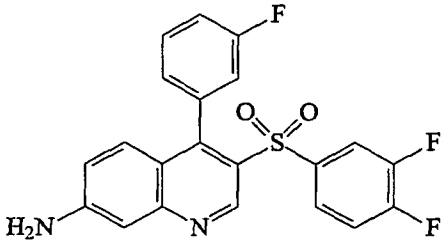
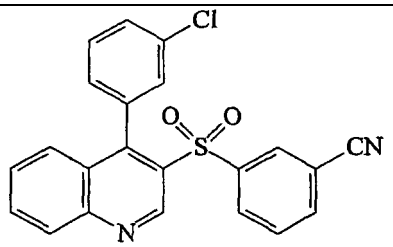
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
248.		486,2		**
249.		432,3		*
250.		458,0		**
251.		436,2		*
252.		503,8		**
253.		458,2		**

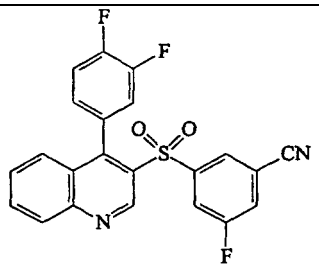
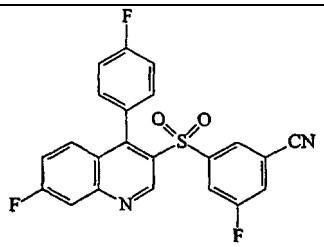
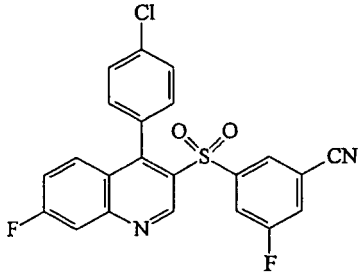
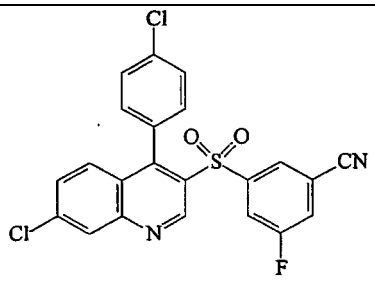
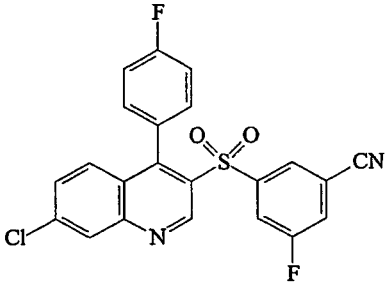
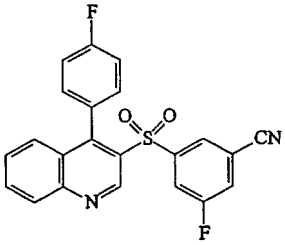
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
254.		440,1		**
255.		468,1		**
256.		450,3		*
257.		450,8		*
258.		451,1		**
259.		434,2		*

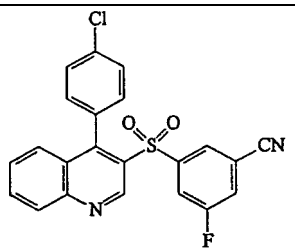
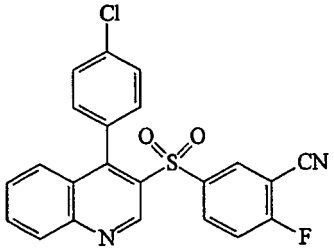
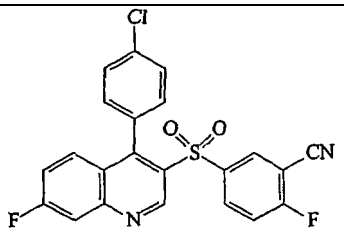
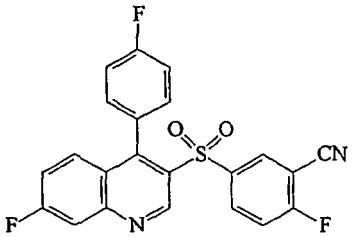
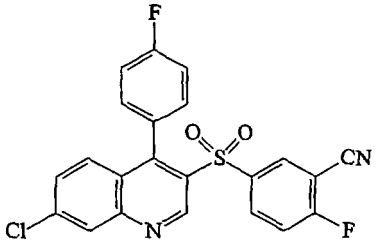
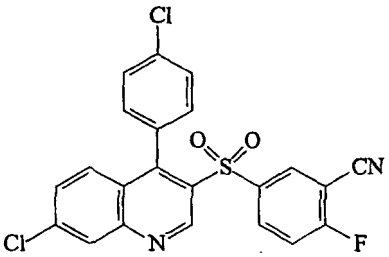
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
260.		451,3		*
261.		417,9		*
262.		469,4		
263.		484,2		**
264.		415,1		**
265.		405,0		*

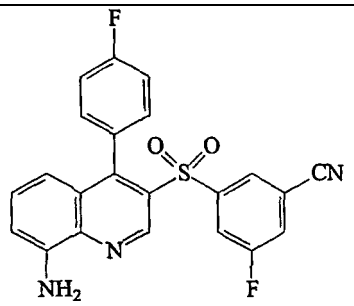
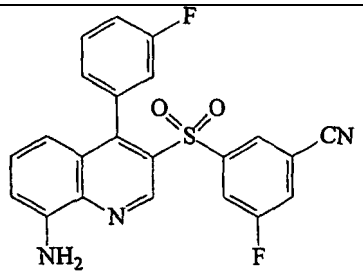
(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
266.		425,1		*
267.		425,2		*
268.		441,2		*
269.		458,2		*
270.		441,2		*
271.		407,3		*

(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
272.		423,2		*
273.		423,2		*
274.		441,2		*
275.		425,2		*
276.		441,2		**
277.		458,2		**

(continuación)

Comp. Nº	Estructura	(M+H)+ o M+	Ki de mGlu5 (nM)	Ki de mGlu1 (nM)
278.		422,1		*
279.		422,1		*
*** K_i < 200 nM ** 200 nM < K_i < 500 nM * 500 nM < K_i				

Ejemplo 8

<u>Preparación de composiciones farmacéuticas:</u>

a) Comprimidos:

Se mezclaron 0,01-50% de ingrediente activo de fórmula (I), 15-50% de lactosa, 15-50% de almidón de patata, 5-15% de polivinil pirrolidona, 1-5% de talco, 0,01-3% de estearato de magnesio, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 2-7% de ultraamilopectina, después se granularon por granulación en húmedo y se prensaron para formar comprimidos.

b) Grageas, comprimidos recubiertos de película:

Los comprimidos fabricados de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se recubrieron con una capa que consta de una película entero- o gastrodisolvente, o de azúcar y talco. Las grageas se pulieron con una mezcla de cera de abejas y cera de carnaúba.

c) Cápsulas:

Se mezclaron minuciosamente 0,01-50% de ingrediente activo de fórmula (I), 1-5% de lauril sulfato sódico, 15-50% de almidón, 15-50% de lactosa, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 0,01-3% de estearato de magnesio, la mezcla se pasó a través de un tamiz y se cargó en cápsulas de gelatina duras.

d) Suspensiones:

Ingredientes: 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I), 0,1-2% de hidróxido sódico, 0,1-3% de ácido cítrico, 0,05-0,2% de nipagin (metil 4-hidroxibenzoato sódico), 0,005-0,02% de nipasol, 0,01-0,5% de carbopol (ácido poliacrílico), 0,1-5% de etanol al 96%, 0,1-1% de agente saporífero, 20-70% de sorbitol (solución acuosa al 70%) y 30-50% de agua destilada.

A una solución de nipagin y ácido cítrico en 20 ml de agua destilada se le añadió en pequeñas porciones carbopol con agitación vigorosa y la solución se dejó en reposo durante 10-12 h. Después, se añadieron con agitación el hidróxido sódico en 1 ml de agua destilada, la solución acuosa de sorbitol y finalmente el aroma de frambuesa etanólico. A este vehículo se le añadió en pequeñas porciones el ingrediente activo y se suspendió con un homogeneizador de inmersión. Finalmente, la suspensión se cargó hasta el volumen final deseado con agua destilada y el jarabe en suspensión se pasó a través de un equipo de molido coloidal.

e) Supositorios:

Para cada supositorio, se mezclaron minuciosamente el 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I) y el 1-20% de lactosa, después se fundió el 50-95% de base para supositorios (por ejemplo Witepsol 4), se enfrió a 35 ºC y la mezcla de ingrediente activo y lactosa se mezcló en él con un homogeneizador. La mezcla obtenida se moldeó en formas refrigeradas.

f) Composiciones de ampollas de polvo liofilizado:

Se preparó una solución al 5% de manitol o lactosa con agua bidestiladas para uso para inyección, y la solución se filtró para conseguir una solución estéril. También se preparó una solución al 0,01-5% del ingrediente activo de fórmula (I) con agua bidestilada para uso para inyección, y esta solución se filtró para conseguir una solución estéril. Estas dos soluciones se mezclaron en condiciones asépticas, se cargaron en porciones de 1 ml en ampollas, el contenido de las ampollas se liofilizó y las ampollas se sellaron en atmósfera de nitrógeno. El contenido de las ampollas se disolvió en agua estéril o una solución acuosa estéril al 0,9% (fisiológica) de cloruro sódico antes de la administración.

Ejemplo 9

3-(3,4-Difluoro-bencenosulfonil)-7-nitro-quinolin-4-ol (intermedio)

El compuesto del título se preparó aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 a partir de éster metílico del ácido 2-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-3-etoxi-acrílico (3,49 g, 11,4 mmol) y 3-nitroanilina (1,57 g, 11,4 mmol). El rendimiento fue de 1,6 g (38,3%).

EM (IE) M^+ = 367,2.

De la misma manera, se preparó: por ejemplo, 3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-8-nitro-quinolin-4-ol (EM (IE) M^+ = 374,3).

Ejemplo 10

4-Bromo-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-nitro-quinolina (intermedio)

Una mezcla de 3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-nitro-quinolin-4-ol (1,6 g, 4,37 mmol) y oxibromuro de fósforo (V) (2,5 g, 8,72 mmol) en DMF (16 ml) se agitó a 65 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y el pH se ajustó a 10 con una solución acuosa de hidróxido sódico. Después de la refrigeración, el precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto obtenido se purificó por cristalización en etanol, obteniendo 1,25 g del compuesto del título con un rendimiento del 67%.

EM (IE) M^+ = 430,9.

El siguiente compuesto se preparó aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 4-bromo-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-8-nitro-quinolina (EM (IE) M^+ = 437,2).

Ejemplo 11

3-(3,4-Difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-7-nitro-quinolina (intermedio)

El compuesto del título se preparó aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 a partir de 4-bromo-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-nitro-quinolina (0,53 g, 1,23 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (0,21 g, 1,5 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, eluyente: cloroformo) y se cristalizó en metanol, obteniendo 0,31 g del compuesto del título con un rendimiento del 57%.

EM (IE) M^+ = 445,3.

De la misma manera, se prepararon: por ejemplo, 3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-8-nitro-quinolina (EM (IE) M^+ = 452,3); 3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-8-nitro-quinolina (EM (IE) M^+ = 452,3).

Ejemplo 12

7-Amino-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina

Tabla I compuesto 264

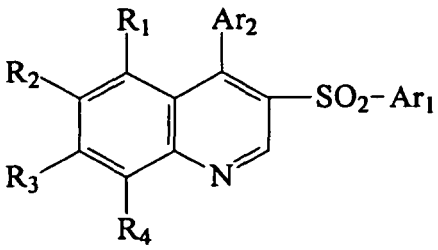
Una mezcla de 3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-7-nitro-quinolina (0,31 g, 0,69 mmol) y polvo de hierro (0,15 g, 2,6 mmol) en ácido acético se agitó durante 30 minutos a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 5 ml). El producto en bruto obtenido se purificó por cristalización en metanol, obteniendo 0,12 g del compuesto del título con un rendimiento del 42%.

EM (IE) M^+ = 415,1.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando el procedimiento anterior: por ejemplo, 7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 422,1); 7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina (EM (IE) M^+ = 422,1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

en la que
Ar_1 representa un grupo fenilo o tionilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
Ar_2 representa fenilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi;
R_1, R_2, R_3 y R_4 representan independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo,
y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

4-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
8-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3 -fluorofenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3 -metoxi-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,

8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,

3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,

3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,

3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
8-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,

3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,

6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,

3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-quinolina,
6-fluoro-3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-6-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(3-metoxi-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-6-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3, 5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-6-fluoro-quinolina,
6-fluoro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-(4-metoxi-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina y
7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina
6-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
6-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-ciano-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,

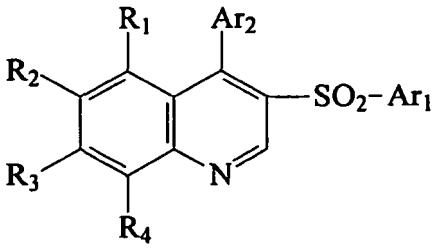
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-S-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,

3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,

4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-8-fluoro-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-4-fluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-ciano-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-diciano-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
7-cloro-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3,5-diciano-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-fluoro-quinolina,
4-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-4-(3-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-quinolina,
7-amino-3-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(3-cloro-fenil)-3-(3-ciano-bencenosulfonil)-quinolina,
3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-quinolina,

3-(3-ciano-S-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
4-(4-cloro-fenil)-3-(3-ciano-5-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-quinolina,
3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-7-fluoro-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-cloro-3-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-cloro-fenil)-quinolina,
7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(4-fluoro-fenil)-quinolina,
7-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-bencenosulfonil)-4-(3-fluoro-fenil)-quinolina.
y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

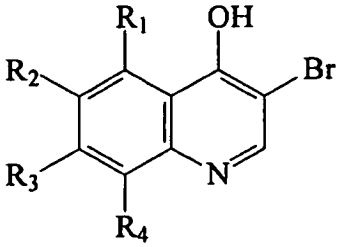


(I)

en la que Ar_1, Ar_2, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido en la reivindicación 1 y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos,

a,

al. haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):

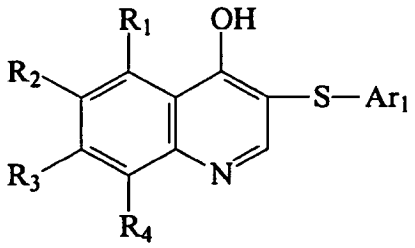


(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):

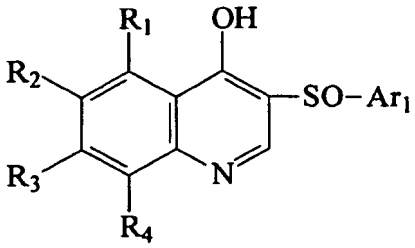
Ar_1-S^- M+ (III)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), M se selecciona entre metales alcalinos o metales alcalinotérreos, para dar un compuesto de fórmula (IV):



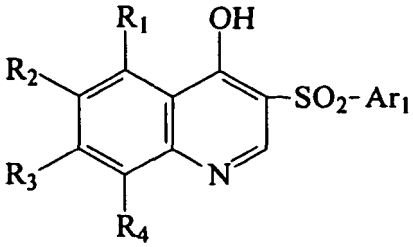
(IV)

en la que Ar_1, R_1, R_2, R_3 y R_4 y son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después oxidar un compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que Ar_1, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), y después oxidar un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que Ar_1, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), o a2,
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

Ar_1-SO_2Na (IX)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con ésteres del ácido α-halógeno-acético de fórmula (X):

Hlg-CH_2-$COOR_5$ (X)

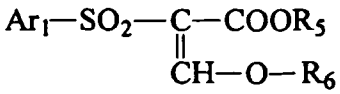
en la que Hlg es halógeno y R_5 es un grupo etilo o metilo, para obtener un compuesto de fórmula (XI):

Ar_1-SO_2-CH_2-$COOR_5$ (XI)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y R_5 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (X), y después hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un ortoformiato de trialquilo de fórmula (XII):

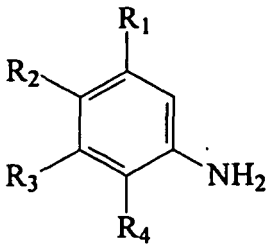
$CH(OR_6)_3$ (XII)

en la que R_6 es un grupo etilo o metilo, para obtener un compuesto de fórmula (XIII):



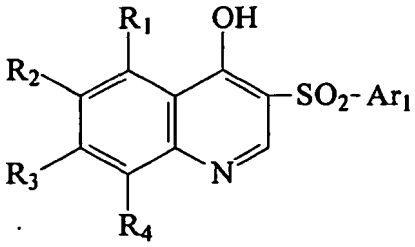
(XIII)

en la que Ar_1 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), R_5 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (X) y R_6 es como se ha definido anteriormente para compuestos de fórmula (XII), y después hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un derivado de anilina de fórmula (XIV):



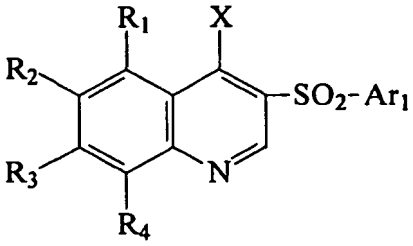
(XIV)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que Ar_1, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), después convertir un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que Ar_1, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), X se selecciona entre grupos cloro, bromo, bencenosulfoniloxi, 4-fluoro-bencenosulfoniloxi, 4-metil-bencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,

después hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (VII) con un derivado de ácido borónico de fórmula (VIII):

Ar_2-$B(OH)_2$ (VIII)

en la que Ar_2 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), en presencia de base y un catalizador en un disolvente y opcionalmente, formar después sales y/o hidratos y/o solvatos de los compuestos de fórmula (I), o
b, interconvertir un compuesto de fórmula (I), en la que Ar_1, Ar_2, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para la fórmula formula (I), en un compuesto diferente de fórmula (I), en la que Ar_1, Ar_2, R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se definen según se han descrito anteriormente para la fórmula (I),
y opcionalmente después, formar sales y/o hidratos y/o solvatos de compuestos de fórmula (I).

4. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables, junto con uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos inertes fisiológicamente aceptables.

5. Una formulación farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 4 para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos, dolor crónico y agudo, disfunciones neuromusculares del tracto urinario inferior, enfermedad por reflujo gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, abuso de sustancias y síndrome de abstinencia.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 ó 2 y/o sus sales y/o hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables para uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad seleccionada entre trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos, dolor agudo y crónico, disfunciones neutomusculares del tracto urinario inferior, enfermedad por reflujo gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, abuso de sustancias y síndrome de abstinencia.