

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 061**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2006 E 06779591 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1928457**

54 Título: **Quinolinas y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

**30.09.2005 GB 0519969**

**26.05.2006 GB 0610551**

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

**25.03.2013**

73 Titular/es:

**PULMAGEN THERAPEUTICS (ASTHMA) LIMITED  
(100.0%)**

**The Coach House, Grenville Court, Britwell Road,  
Burnham, Slough  
SL1 8DF , GB**

72 Inventor/es:

**CRAMP, MICHAEL, COLIN;  
ARIENZO, ROSA;  
HYND, GEORGE;  
CRACKETT, PETER;  
GRIFFON, YANN;  
HARRISON, TREVOR, KEITH;  
RAY, NICHOLAS, CHARLES;  
FINCH, HARRY y  
MONTANA, JOHN, GARY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 399 061 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Quinolinas y su uso terapéutico.

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una clase de compuestos de quinolina que son ligandos del receptor CRTH2 (molécula homóloga del Receptor Quimioatrayente expresado en células T coadyuvantes de tipo 2, del inglés "Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T Helper cells type 2"), y su uso en terapia, en particular el tratamiento de enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, principalmente enfermedades que tienen un componente inflamatorio significativo. La invención también se refiere a miembros novedosos de esa clase de ligandos y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

**Antecedentes de la invención**

Se sabe que los mastocitos juegan un importante papel en las respuestas alérgicas e inmunitarias a través de la liberación de numerosos mediadores, tales como histamina, leucotrienos, citoquinas, prostaglandina D<sub>2</sub>, etc. (Boyce; Allergy Asthma Proc., 2004, 25, 27-30). La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) es el principal metabolito producido por la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico por los mastocitos en respuesta a la sensibilización con un alérgeno (Lewis et al; J. Immunol., 1982, 129, 1627-1631). Se ha demostrado que la producción de PGD<sub>2</sub> se incrementa en pacientes con mastocitos sistémicos (Roberts; N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1400-1404), rinitis alérgica (Naclerio et al; Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597-602; Brown et al; Arch. Otolarynol. Head Neck Surg., 1987, 113, 179-183; Lebel et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 869-877), asma bronquial (Murray et al; N. Engl. J. Med., 1986, 315, 800-804; Liu et al; Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 126-132; Wenzel et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 540-548), y urticaria (Heavey et al; J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 458-461). La PGD<sub>2</sub> media su efecto a través de dos receptores, el receptor de PGD<sub>2</sub> (o DP) (Boie et al; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18910-18916) y la molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresado sobre Th2 (o CRTH2) (Nagata et al; J. Immunol., 1999, 162, 1278-1289; Powell; Prostaglandins Luekot. Essent. Fatty Acids, 2003, 69, 179-185). Por lo tanto, se ha postulado que los agentes que suscitan antagonismo sobre los efectos de PGD<sub>2</sub> en sus receptores pueden tener efectos beneficiosos en numerosos estados de enfermedad.

Se ha demostrado que el receptor CRTH2 es expresado sobre tipos de células asociados con la inflamación alérgica, tales como basófilos, eosinófilos, y células coadyuvantes inmunitarias de tipo Th2 (Hirai et al; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Se ha demostrado que el receptor CRTH2 media la migración celular mediada por PGD<sub>2</sub> en estos tipos de células (Hirai et al; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261), y también juega un papel principal en el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos en un modelo de dermatitis de contacto (Takeshita et al; Int. Immunol., 2004, 16, 947-959). Se ha demostrado que el Ramatroban {ácido (3R)-3-[(4-fluorofenil)sulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol-9-propanoico}, un antagonista dual del receptor CRTH2 y de tromboxano A<sub>2</sub>, atenúa estas respuestas (Sugimoto et al; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305, 347-352; Takeshita et al; *op. cit.*). Se ha demostrado en ratones y ratas el potencial de PGD<sub>2</sub> tanto para intensificar la inflamación alérgica como para inducir una respuesta inflamatoria. Los ratones transgénicos que expresan en exceso la PGD<sub>2</sub> sintasa muestran un incremento de la eosinofilia pulmonar y un aumento de los niveles de citoquinas Th2 en respuesta a la sensibilización por alérgeno (Fujitani et al; J. Immunol., 2002, 168, 443-449). Además, los agonistas de CRTH2 administrados exógenamente intensifican la respuesta alérgica en ratones sensibilizados (Spik et al; J. Immunol., 2005, 74, 3703-3708). En ratas, los agonistas de CRTH2 aplicados exógenamente ocasionan eosinofilia pulmonar pero un agonista de DP (BW 245C) o un agonista de TP (I-BOP) no muestra efecto alguno (Shirashi et al; J. Pharmacol. Exp Ther., 2005, 312, 954-960). Estas observaciones sugieren que los antagonistas de CRTH2 pueden tener propiedades valiosas para el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD<sub>2</sub>.

Además del ramatroban se han descrito otros numerosos antagonistas de CRTH2. Los ejemplos incluyen: ácidos indolacéticos (documentos WO 2003/022813; WO 2003/066046; WO 2003/066047; WO 2003/097042; WO 2003/097598; WO 2003/101961; WO 2003/101981; WO 2004/007451; WO 2004/078719; WO 2004/106302; WO 2005/019171; Patente Británica GB 2407318; documentos WO 2005/040112; WO 2005/040114; WO 2005/044260); tetrahydroquinolinas (Patentes Europeas EP 1413306; EP1435356; documentos WO 2004/032848; WO 2004/035543; WO 2005/007094), y ácidos fenilacéticos (documentos WO 2004/058164; WO 2004/089884; WO 2004/089885; WO 2005/018529).

El molde de quinolina es común en los compuestos propuestos para su uso como fármacos. En la Patente Europea EP 0101330 se describen quinolinas útiles para el tratamiento, entre otros, del asma. En la Patente Europea EP 0556060 y Lloyd et al, Bio-organic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, Núm. 1 (1994), páginas 195-200, se describen quinolinas útiles en la hipertensión.

**Descripción de la invención**

Un aspecto de la presente invención se define en la reivindicación 1, esto es, compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis, fibrosis quística, enfisema, psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad del intestino irritable.

Un segundo aspecto de la presente invención son los compuestos novedosos de fórmula I, con independencia de su uso, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no son simultáneamente hidrógeno.

Un aspecto adicional de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos novedosos, mezclados con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los compuestos (1) con los cuales tiene que ver la invención son antagonistas del receptor CRTH2, y son selectivos sobre el receptor DP.

#### Terminología

- 10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" en donde a y b son números enteros hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. De este modo cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

- 15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub> totalmente o parcialmente fluorado" en donde a y b son números enteros hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono en el que los átomos de hidrógeno son remplazados todos por flúor (totalmente fluorado) o en el que algunos de los átomos de hidrógeno son remplazados por flúor (parcialmente fluorado). El término incluye, por ejemplo -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-.

Según se utiliza en la presente memoria el término "carbocíclico" hace referencia a un radical mono-, bi- o tricíclico sustituido opcionalmente que tiene hasta 16 átomos anulares, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

- 20 Según se utiliza en la presente memoria el término "cicloalquilo" hace referencia a un radical carbocíclico saturado monocíclico sustituido opcionalmente que tiene de 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 25 Según se utiliza en la presente memoria el término restrictivo "arilo" hace referencia a un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o tri-cíclico sustituido opcionalmente, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están unidos directamente por un enlace covalente. Los radicales arilo pueden tener, por ejemplo, de 6 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los radicales arilo ilustrativos son fenilo, bifenilo y naftilo.

- 30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo fusionado a cicloalquilo" hace referencia a un radical carbocíclico que consiste en un radical arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el que las porciones arílica y cicloalquílica se definen en la presente memoria. Los grupos ilustrativos incluyen tetrahidronaftilo e indanilo. El radical arilo fusionado a cicloalquilo se puede unir al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible.

- 35 Según se utiliza en la presente memoria el término restrictivo "heteroarilo" hace referencia a un radical aromático mono-, bi- o tri-cíclico sustituido opcionalmente que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arílico monocíclico, que están unidos directamente por un enlace covalente. Son ilustrativos de tales radicales tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

- 40 Según se utiliza en la presente memoria el término restrictivo "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" incluye "heteroarilo" como se ha definido anteriormente, y además significa un radical no aromático mono-, bi- o tricíclico sustituido opcionalmente que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N y O, y grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está unido covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Son ilustrativos de tales radicales los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, quinolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

- 50 Según se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo fusionado a cicloalquilo" significa un radical heterocíclico que consiste en un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el que las porciones heteroarílica y cicloalquílica se definen en la presente memoria. Los grupos heteroarilo fusionado a cicloalquilo ilustrativos incluyen tetrahidroquinolinilo y tetrahidrobenzofuranilo. El grupo heteroarilo fusionado a cicloalquilo se puede unir al resto de la molécula por medio de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

- 55 Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo fusionado a heterocicloalquilo" hace referencia a un radical heterocíclico que consiste en un radical arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en

el que las porciones arílica y heterocicloalquímica se definen como antes. Los grupos arilo fusionado a heterocicloalquilo ilustrativos incluyen tetrahydroquinolino, indolino, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo e isoindolinilo. El radical arilo fusionado a heterocicloalquilo se puede unir al resto de la molécula por medio de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo fusionado a heterocicloalquilo" hace referencia a un radical heterocíclico que consiste en un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en el que las porciones heteroarilo y heterocicloalquilo se definen en la presente memoria. Los grupos heteroarilo fusionado a heterocicloalquilo ilustrativos incluyen dihidrodioxinopiridinilo, dihidropirrolpiridinilo, dihidrofuranopiridinilo y dioxolopiridinilo. El grupo heteroarilo fusionado a heterocicloalquilo se puede unir al resto de la molécula por medio de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

10 A no ser que se indique lo contrario en el contexto en el que aparece, el término "sustituido" tal como se aplica a cualquier resto en la presente memoria significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, fenilo, heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares, halo (incluyendo flúor, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OH, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> en donde R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o un grupo heterocíclico monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo con ese nitrógeno de 5 o 6 átomos anulares, que contiene adicionalmente opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, O o S (siendo sus ejemplos morfolinilo, piperidinilo, piperizinilo, 4-metilpiperizinilo, y tetrahidropirrolilo). Un "sustituyente opcional" puede ser uno de los grupos sustituyentes anteriores.

25 Según se utiliza en la presente memoria el término "sal" incluye sales de adición de álcalis, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, p. ej. hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos p. ej. hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas p. ej. N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etilpiperidina, dibencilamina y similares. Las sales con bases específicas incluyen las sales de benzatrina, calcio, diolamina, meglumina, olamina, potasio, procaína, sodio, trometamina y zinc. Los compuestos (I) que son alcalinos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, p. ej. con ácidos hidrohalegenados tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos p. ej. con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico, y mandélico y similares. Las formas salinas adicionales se detallan en el "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, selection and use", P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Asimismo según se utilizan en la presente memoria:

El término "fosfinato" hace referencia a un grupo de fórmula -P(O)R(OR) en el que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos ilustrativos son -P(O)(OH)CH<sub>3</sub> y -P(O)(OH)H.

40 El término "fosfonato" hace referencia a un grupo de fórmula -P(O)(OH)OR en el que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos ilustrativos son -P(O)(OH)<sub>2</sub> y -P(O)(OH)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

El término "fosfonamida" hace referencia a un grupo de fórmula -P(O)(OR)NR<sub>2</sub> en el que R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un grupo ilustrativo es -P(O)(OH)NH<sub>2</sub>.

45 Los compuestos con los que tiene que ver la invención pueden existir en una o más formas estereoisoméricas, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, y en tales casos pueden existir en forma de varios estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o en forma de atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

50 El uso de profármacos, tales como ésteres, de compuestos (I) con los que tiene que ver la invención también es parte de la invención. "Profármaco" significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p. ej. mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de fórmula (1). Por ejemplo un éster profármaco de un compuesto de fórmula (1) puede ser convertible mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (1) son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxi-naftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-tolueno-sulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Los ejemplos de los ésteres profármacos son aquellos descritos por F. J. Leinweber, en Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que las referencias a los compuestos de fórmula (1) también incluyan las formas de profármaco.

Las variables  $R^1$ - $R^5$ , A, B, X e Y

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

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente hidrógeno; alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo; halo, por ejemplo flúor, cloro o bromo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; o un grupo seleccionado entre
- 10  $-S(O)_nR^6$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)R^6$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)R^6$ , o un grupo  $-OR^9$ ; en donde cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; arilo, por ejemplo fenilo; o heteroarilo, por ejemplo piridilo, tienilo o furanilo;
- 15  $R^7$ ,  $R^8$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; cicloalquil-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo; arilo, por ejemplo fenilo; o heteroarilo, por ejemplo piridilo, tienilo o furanilo; o hidrógeno;
- 20  $R^9$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; cicloalquilo por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; cicloalquil-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo; o un grupo  $-SO_2R^6$ .

Los casos preferidos actualmente de  $R^1$ - $R^5$  son:

- $R^1$  es flúor o cloro;
- $R^2$  es hidrógeno, cloro o metilo;
- 25  $R^3$  es hidrógeno;
- $R^4$  es metilo, etilo, metoxi o difluorometoxi;
- $R^5$  es metilo, etilo, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi o ciano;
- 30 A es  $-CHR^{10}$ -,  $-C(O)$ -,  $-S(O)_n$ -,  $-O$ -, o  $-NR^{10}$ - en donde n es un número entero de 0-2 y  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo. Los casos preferidos actualmente de A son  $-CH_2$ -,  $-O$ -, o  $-S(O)_n$ - en donde n es 0, 1 o 2.
- 35 B es un enlace directo, o un radical divalente seleccionado entre  $-CH_2$ -,  $-CH_2CH_2$ -,  $-CHR^{11}$ -,  $-CR^{11}R^{12}$ -,  $-CH_2CHR^{11}$ - en cualquier orientación,  $-CH_2CR^{11}R^{12}$ - en cualquier orientación,  $-CHR^{11}CHR^{12}$ - en cualquier orientación, y radicales divalentes de fórmula  $-(CR^{11}R^{12})_p-Z$  en donde Z está unido al anillo que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ; en donde
- $R^{11}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ , por ejemplo metilo, etilo, o n- o iso-propilo; alquilo  $C_1$ - $C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo; o ciclopropilo;
- $R^{12}$  es metilo o metilo totalmente o parcialmente fluorado, por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo;
- p es independientemente 1 o 2; y
- 40 Z es  $-O$ -,  $-NH$ -, o  $-S(O)_n$ -, en donde n es un número entero de 0-2;

Los casos preferidos actualmente de B son  $-CH_2$ -,  $-OCH(CH_3)$ - o  $-OCH_2$ - en donde el oxígeno está unido al anillo que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

- 45 X es un grupo ácido carboxílico, tetrazol, 3-hidroxiisoxazol, ácido hidroxámico, fosfinato, fosfonato, fosfonamida, o ácido sulfónico, o un grupo de fórmula  $C(=O)NHSO_2R^6$  o  $SO_2NHC(=O)R^6$ . Se prefieren actualmente compuestos en donde X es un ácido carboxílico grupo. Por supuesto, los profármacos de tales compuestos incluyen aquellos en los que el ácido carboxílico grupo está esterificado en forma de un éster que es hidrolizado in vivo para liberar el ácido carboxílico.

- 50 Y es arilo, tal como fenilo; heteroarilo por ejemplo quinolinilo, piridilo, tienilo, furanilo, azolilo, tiazolilo, diazolilo, o imidazolilo, arilo fusionado a heterocicloalquilo, por ejemplo tetrahydroquinolinilo, indolinilo, benzodioxinilo, benxodioxolilo, dihidrobenzofuranilo e isoindolonilo; heteroarilo fusionado a cicloalquilo, por ejemplo

tetrahidroquinolilo; heteroarilo fusionado a heterocicloalquilo, por ejemplo indolinilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo o isoindolonilo; o un grupo arilo fusionado a cicloalquilo tal como tetrahidronaftilo e indanilo. Actualmente se prefiere que Y esté opcionalmente sustituido. Los ejemplos preferidos actualmente de e incluyen n:

- 5 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-etanosulfonilfenilo, 4-(morfolino-4-sulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metanosulfonilfenilo, 2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo y 2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilo.

10 Una subclase particularmente preferida de compuestos (1) de la invención consiste en aquellos en los que R<sup>1</sup> es flúor o cloro; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; R<sup>4</sup> es metilo, etilo, metoxi o difluorometoxi; R<sup>5</sup> es metilo, etilo, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi o ciano; A es -CH<sub>2</sub>-, -O-; o -S(O)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1 o 2; B es -CH<sub>2</sub>-, -OCH(CH<sub>3</sub>)- o -OCH<sub>2</sub>- en donde el oxígeno está unido al anillo que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; X es -CO<sub>2</sub>H; e Y es 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-etanosulfonilfenilo, 4-(morfolino-4-sulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metanosulfonilfenilo, 2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo y 2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilo, y sus sales, N-óxidos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos específicos con los que tiene que ver la invención incluyen los de los Ejemplos de la presente memoria, y sus sales, N-óxidos, hidratos o solvatos sales farmacéuticamente aceptables.

#### Composiciones

20 Como se ha mencionado más arriba, los compuestos con los cuales está relacionada la invención son los antagonistas del receptor CRTH2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se benefician de semejante modulación. Los ejemplos de tales enfermedades han sido referidos más arriba, e incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias y bronquitis.

25 Se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. Los niveles de dosificación y la frecuencia de dosificación óptimos serán determinados mediante pruebas clínicas, requeridas en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosificación diario se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, a menudo de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo de 0,1 a 10 mg por kg, en una sola dosis o en dosis divididas. Por otra parte, puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

30 Los compuestos con los cuales está relacionada la invención se pueden preparar para su administración mediante cualquier ruta consecuente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables oralmente pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, grageas, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas, o parenterales estériles. Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

35 40 45 50 Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco se puede elaborar en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que se pueden utilizar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en los libros de texto de farmacia generales tales como British Pharmacopoeia.

55 El fármaco también se puede formular para su inhalación, por ejemplo como pulverización nasal, o inhaladores de polvo seco o aerosol. Para la liberación por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en forma de micropartículas. Se pueden preparar mediante una variedad de técnicas, incluyendo secado de rocío, liofilización y micronización. La generación de aerosoles se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, atomizadores de chorro accionados por presión o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente utilizando aerosoles medidos accionados por propelentes o administración sin propelente de compuestos activos micronizados, por ejemplo, de cápsulas de

inhalación u otros sistemas de liberación de "polvo seco".

El ingrediente activo también se puede administrar parenteralmente en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, el fármaco se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, agentes conservantes y tamponadores.

5 Otros compuestos se pueden combinar con los compuestos de esta invención de fórmula [I] para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas. De este modo la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar las enfermedades mediadas por PGD<sub>2</sub> que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención de fórmula [I] y uno o más agentes terapéuticos distintos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia combinada con los compuestos de fórmula [1] incluyen, pero no están limitados a: (1) corticosteroides, tales como fluticasona, ciclesonida o budesonida; (2) agonistas de adrenorreceptores β<sub>2</sub>, tales como salmeterol, indacaterol o formoterol; (3) moduladores de leucotrieno, por ejemplo antagonistas de leucotrieno tales como montelukast, zafirlukast o pranlukast o inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno tales como Zileuton o BAY-1005; (4) agentes anti-colinérgicos, por ejemplo antagonistas del receptor muscarínico 3 (M3) tales como bromuro de tiotropio; (5) inhibidores de fosfodiesterasa IV (PDE-IV), tales como roflumilast o cilomilast; (6) antihistaminas, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor de histamina 1 (H1), tales como fexofenadina, cetirizina, loratidina o astemizol; (7) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfano; (8) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2, tales como ibuprofeno o cetoprofeno; (9) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4, tales como los descritos en los documentos WO 97/03094 y WO 97/02289; (11) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF-α, por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina para el receptor de TNF, tales como Enbrel; (12) inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, por ejemplo MMP12; (13) inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos, tales como los descritos en los documentos WO 2005/026124, WO 2003/053930 y WO 06/082412; (14) agonistas de A<sub>2a</sub> tales como los descritos en las Patentes Europeas EP 1052264 y EP 1241176 (15) antagonistas de A<sub>2b</sub> tales como los descritos en el documento WO 2002/42298; (16) moduladores de la función de receptores de quimoquinas, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (17) compuestos que modulan la acción de otros receptores de prostanoïdes, por ejemplo un antagonista del receptor DP o un antagonista de tromboxano A<sub>2</sub>; y (18) agentes que modulan la función de Th<sub>2</sub>, tales como agonistas de PPAR.

La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

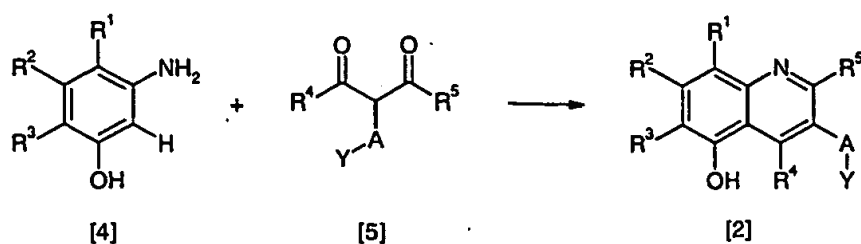
### 30 Métodos de síntesis

La presente invención también tiene que ver con procedimientos para preparar los compuestos de esta invención.

Los compuestos de fórmula [1] de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los esquemas y ejemplos siguientes, utilizando materiales apropiados, y se ilustran adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos específicos. Por otra parte, mediante la utilización de los procedimientos revelados con la descripción contenida en la presente memoria, un experto normal en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en la presente memoria. No obstante, no se debe interpretar que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género considerado como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que se pueden utilizar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

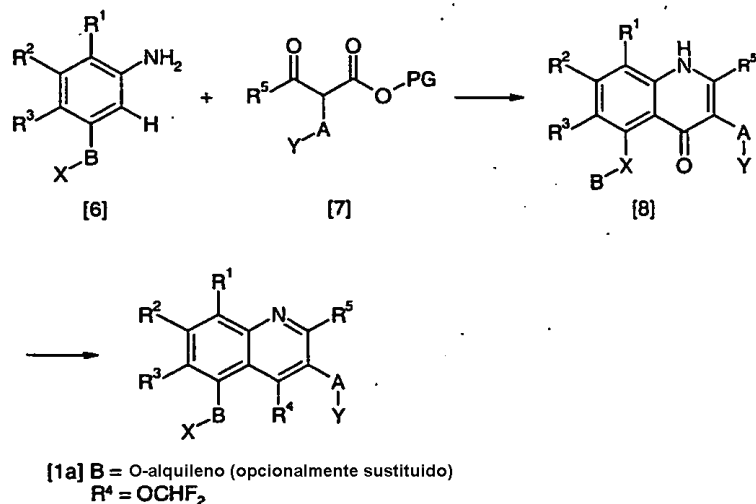
Los compuestos de la invención de fórmula [1a], en los que el grupo B está representado por un grupo de fórmula O-alquileo opcionalmente sustituido, y R<sup>1-5</sup>, A, X e Y se definen como antes, se pueden preparar convenientemente mediante la reacción entre un compuesto de fórmula [2] y un agente alquilante de fórmula [3] adecuado, donde el grupo LG representa un grupo eliminable adecuado (por ejemplo, cloro, bromo, o metanosulfonilo). Típicamente, la reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente inerte (por ejemplo, acetona o *N,N*-dimetilformamida). Los expertos en la técnica deben entender que puede ser conveniente llevar a cabo la transformación del intermedio [2] en el compuesto final [1a] utilizando una forma de agente alquilante [3] en la que una u otra de las funcionalidades sobre cualquier componente se protege adecuadamente. Por ejemplo, si el grupo X representa un ácido carboxílico puede ser conveniente llevar a cabo la reacción utilizando un agente alquilante en el que el grupo ácido se protege en forma de un éster (por ejemplo, un éster etílico o *tert*-butílico). Se debe entender que si la reacción se lleva a cabo sobre una forma protegida de agente alquilante [3] se requerirá una etapa de desprotección apropiada para obtener el compuesto deseado [1a] de la invención (Esquema 1).

Los compuestos intermedios de fórmula [2] se pueden preparar convenientemente mediante reacción entre un aminofenol de fórmula [4] y un compuesto de 1,3-dicarbonilo de fórmula [5] (Esquema 2). La reacción se puede llevar a cabo en estado puro o en presencia de un agente deshidratante adecuado, tal como ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. Los compuestos de fórmula [4] y [5] son asequibles comercialmente o se preparan mediante métodos conocidos.



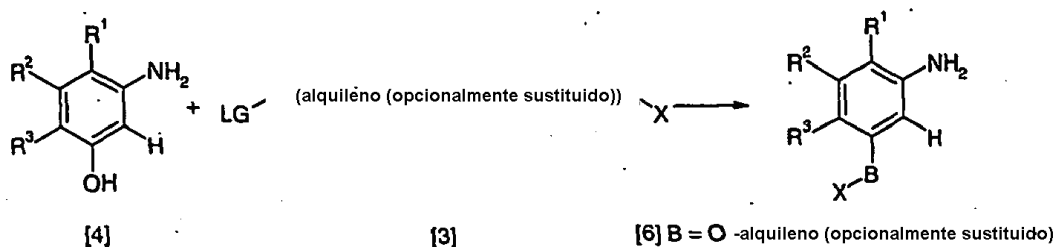
Esquema 2

5 Los compuestos de fórmula [1a] en los que R<sup>4</sup> es un grupo alcoxi, tal como difluorometoxi, se pueden preparar convenientemente a partir de la reacción de la anilina de fórmula [6] y un β-cetoéster de fórmula [7], en el que PG representa un grupo alquilo apropiado (tal como metilo y etilo), seguido de alquilación con clorodifluorometano (Esquema 3). Se debe entender que si la reacción se lleva a cabo sobre una forma protegida del intermedio [6] se requerirá una etapa de desprotección apropiada para obtener el compuesto deseado [1a]. Los cetoésteres de fórmula [7] son conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.



Esquema 3

10 El compuesto de fórmula [6] se puede preparar a partir de compuestos de fórmula [4] mediante tratamiento con un agente alquilante de fórmula [3] (Esquema 4), utilizando métodos descritos más arriba para la preparación de compuestos de fórmula [1a] a partir de compuestos de fórmula [2] (Esquema 1).



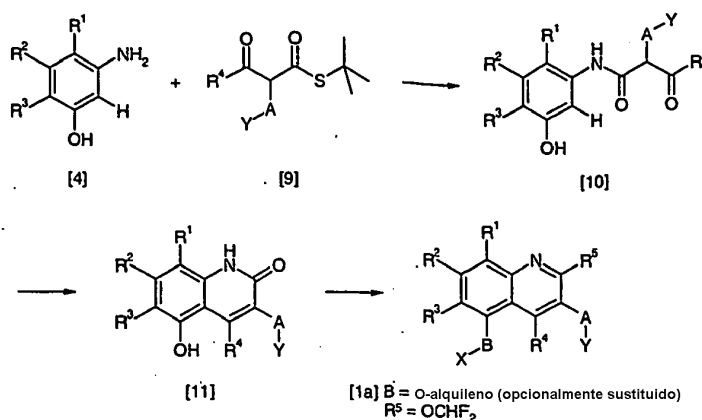
Esquema 4

15 Los compuestos de fórmula [1a] en los que R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi, tal como difluorometoxi, se pueden preparar convenientemente a partir de los compuestos intermedios de fórmula [11] utilizando los métodos descritos más arriba para la preparación de compuestos de fórmula [1a] a partir de los compuestos de fórmula [2] (Esquema 1) y los compuestos de fórmula [1a] a partir de los compuestos de fórmula [8] (Esquema 3).

20 Los compuestos de fórmula [11] se pueden preparar convenientemente a partir de los compuestos de fórmula [10]. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente deshidratante adecuado, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

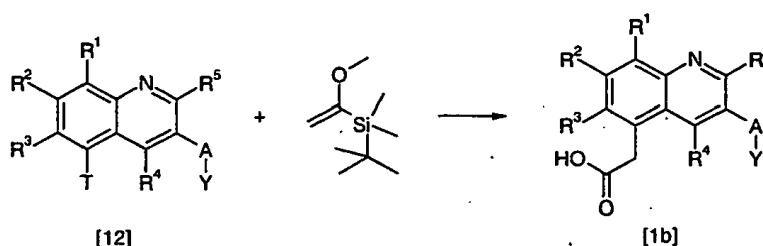


Los compuestos intermedios de fórmula [10] se pueden preparar a partir de la reacción de aminofenoles de fórmula [4] con  $\beta$ -cetioésteres de fórmula [9] en presencia de trifluoroacetato de plata. Los compuestos de fórmula [4] y [9] son asequibles comercialmente o se preparan mediante métodos conocidos.



Esquema 5

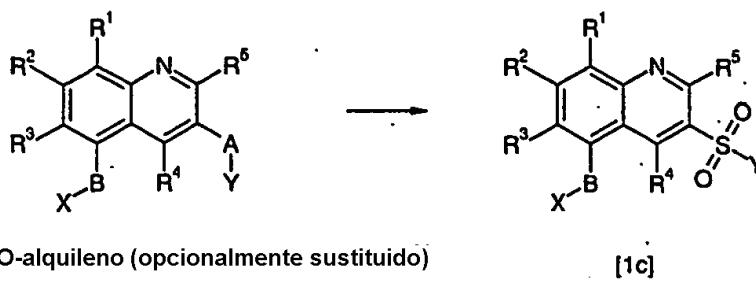
- 5 Los compuestos de la invención de fórmula [1b], en donde  $R^{1-5}$ , A e Y se definen como antes, se pueden preparar mediante reacción entre un compuesto intermedio de fórmula [12], en el que el grupo T representa un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo, y 1-(*tert*-butildimetilsililo)-1-metoxietano (Esquema 6). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo un compuesto de paladio) y una base, tal como acetato de sodio.



Esquema 6

- 10 Los intermedios de fórmula [12], en los que T es trifluorometanosulfonilo, se pueden preparar a partir de la reacción de intermedios de fórmula [2] con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

- 15 Los expertos en la técnica comprenderán que los compuestos de la invención se pueden preparar mediante transformaciones de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención de fórmula [1c], en los que el grupo A representa un grupo sulfonilo, se pueden preparar convenientemente mediante oxidación de compuestos de la invención de fórmula [1a], en los que el grupo A representa un grupo sulfanilo, con un agente oxidante adecuado tal como peroximonosulfato de potasio, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico u otros agentes oxidantes bien conocidos.



- 20 En un ejemplo adicional, los compuestos de fórmula [1b], en los que el grupo  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno se pueden preparar convenientemente mediante reducción de los compuestos de fórmula [1b], en los que el grupo  $R^5$  representa un grupo halo tal como cloro o bromo. La transformación se puede lograr convenientemente mediante reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio soportado sobre carbono.

25 Ejemplos

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes ejemplos (excepto que el ejemplo 42 no ilustra la invención). Se apreciará que la invención se describe a modo de ejemplo solamente y se puede realizar una modificación de los detalles sin apartarse del alcance de la invención.

5 Los espectros de RMN  $H^1$  se registraron a la temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con espectrómetro de sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: s ancho = singlete ancho, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

Los experimentos de Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los Tiempos de retención y los iones de masas asociados se realizaron utilizando los siguientes métodos:

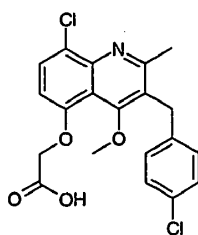
10 Método A: se llevaron a cabo experimentos en un espectrómetro Micromass Platform LCT con electropulverización de iones positivos y detección a una única longitud de onda UV de 254 nm utilizando una columna Higgins Clipseus C18 de 5  $\mu$ m 100 x 3,0 mm y una velocidad de flujo de 2 mL/minuto. El sistema disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un  
15 gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 2 minutos más.

Método B: se llevaron a cabo experimentos en un espectrómetro Micromass Platform LC con electropulverización de iones positivos y negativos y detección ELS/matriz de Diodos utilizando una columna Fenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm y una velocidad de flujo de 2 mL / minuto. El sistema disolvente fue 95% de disolvente A y 5% de disolvente B durante los primeros 0,50 minutos seguido de un  
20 gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 4 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

Los experimentos con microondas se llevaron a cabo utilizando un Personal Chemistry Smith Synthesizer™ que utiliza un resonador de modo individual y un ajuste de campo dinámico, ambos los cuales proporcionan reproducibilidad y control. Se pueden lograr temperaturas de 40-250°C, y se pueden alcanzar presiones de hasta 20  
25 bares. Se encuentran disponibles dos tipos de viales para este procesador, de 0,5-2,0 mL y de 2,0-5,0 mL.

Las purificaciones mediante HPLC preparativa de fase inversa se llevaron a cabo utilizando una fase estacionaria de sílice unida a C-18 de 7 micras Genesis en columnas de 10 cm de longitud y 2 cm de diámetro interno. Las fases móviles utilizadas fueron mezclas de acetonitrilo y agua (ambos tamponados con ácido trifluoroacético al 0,1% v/v) con una velocidad de flujo de 10 mL por minuto y gradientes típicos de 40 a 90% de modificador orgánico  
30 aumentado gradualmente a lo largo de 30 a 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto requerido (identificado mediante análisis LC-MS) se reunieron, la fracción orgánica se separó por evaporación, y la fracción acuosa restante se liofilizó, para dar el producto final.

Ejemplo 1: Ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metilquinolin-5-ilo]acético



35 Preparación 1a: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-quinolin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (2,5 g), éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxobutírico (4,7 g) y ácido tolueno-4-sulfónico (0,3 g) se calentó a 160°C en nitrógeno durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se trituró con metanol y a continuación se cristalizó en butan-1-ol para proporcionar un polvo  
40 de color beige. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (0:1 a 1:0 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,77 g.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,50 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,05 (s, 1H), 14,90 (s, 1H).

45 EM ESI (+ve) (Método B): 334 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 1b: Éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-ilo]acético

Una disolución de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-quinolin-4-ona (0,56 g) en tetrahidrofurano (7,0 mL) se lavó con un chorro de nitrógeno y se enfrió a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en tetrahidrofurano (1,7 mL) y la mezcla resultante se templó  $0^{\circ}\text{C}$  a lo largo de 1 hora. La mezcla se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se añadió una disolución de éster metílico de ácido bromoacético (0,26 g) en tetrahidrofurano (1,0 mL) y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y a continuación se agitó a esta temperatura durante 3 días. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:19 a 19:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de una goma, 0,13 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 1c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metilquinolin-5-ilo]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-ilo]acético (0,13 g), yodometano (0,20 mL), *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) y carbonato de potasio (0,14 g) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:19 a 19:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de una goma, 0,059 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 420 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,0 min.

Preparación 1d: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metilquinolin-5-ilo]acético

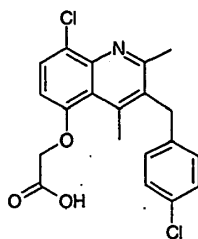
Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metilquinolin-5-ilo]acético (0,059 g), metanol (2,0 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,25 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (20 % a 80% de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,060 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 406 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,0 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 2: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético



Preparación 2a: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,23 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,11 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,075 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,11 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,60 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método B): 404 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 2b: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

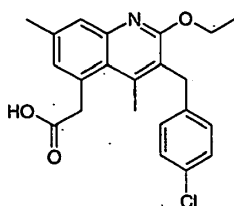
Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,11 g), acetonitrilo (2,0 mL) y una disolución acuosa 0,4 M de hidróxido de litio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a ~5 mediante la adición de una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en un cartucho de NH<sub>2</sub> instantáneo, eluyendo con metanol y a continuación amoníaco 2,0 M en metanol, produjo el compuesto del título, 0,10 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

10 EM ESI (+ve) (Método A): 390 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,0 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 390 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 3: ácido [3-(4-clorobencil)-2-etoxi-4,7-dimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 3a: 3-amino-5-metilfenol

15 Una mezcla de 5-metilbenceno-1,3-diol (6,0 g), cloruro de amonio (3,0 g), agua (9,0 mL), e hidróxido de amonio (6,8 mL, 33 % en agua) se selló en una bomba y se calentó a 180°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. La cristalización en agua produjo el compuesto del título, 1,7 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,05 (s, 3H), 4,75 (s ancho, 2H), 5,75-5,80 (m, 3H), 8,70 (s, 1H).

20 Preparación 3b: 3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4,7-dimetil-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 3-amino-5-metilfenol (0,25 g) y 2-(4-clorobencil)-éster etílico de ácido 3-oxobutírico (0,52 g) se calentó a 150°C en nitrógeno durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,32 g.

25 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,20 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,00 (1H, s ancho), 11,50 (1H, s ancho).

EM ESI (+ve) (Método B): 314 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,14 min.

Preparación 3c: éster 3-(4-clorobencil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

30 Una mezcla de 3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4,7-dimetil-1H-quinolin-2-ona (1,4 g), N-feniltrifluorometanosulfonimida (1,75 g), carbonato de potasio (1,85 g) y tetrahidrofurano (7,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 12 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:25 a 1:5 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 3,3 g.

35 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,40 (3H, s), 2,60 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 12,0 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 446 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 3d: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]acético

40 Una mezcla de éster 3-(4-clorobencil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (1,1 g), 1-(terc-butildimetilsililo)-1-metoxieteno (2,7 mL), acetato de sodio (0,25 g), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,07 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,07 g) en N,N-dimetilformamida (15,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y

diclorometano (0:1 a 1:3 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja pálido, 1,75 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 11,75 (s, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método B): 370 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 3e: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-etoxi-4,7-dimetilquinolin-5-il]acético

10 Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]acético (1,0 g), bromoetano (0,24 mL), carbonato de potasio (1,1 g) y *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 40°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (0:1 a 1:5 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de una goma, 0,28 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,35 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,35 (s, 1H).

15 EM ESI (+ve) (Método B): 398 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,7 min.

Preparación 3f: ácido [3-(4-clorobencil)-2-etoxi-4,7-dimetilquinolin-5-il]acético

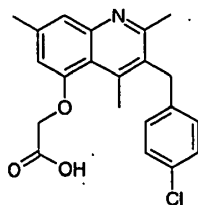
20 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-etoxi-4,7-dimetilquinolin-5-il]acético (0,10 g), metanol (2,0 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,20 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 50°C durante 5 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se aciduló mediante la adición de ácido trifluoroacético. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,095 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,40 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 12,50 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 384 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,4 min.

25 EM ESI (+ve) (Método B): 384 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

Ejemplo 4: ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 4a: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de 3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ol (0,24 g), *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL), carbonato de potasio (0,12 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y la purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metil terc-butil éter y diclorometano (1:4 a 3:7 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,078 g.

35 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 384 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 4b: ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-iloxi]acético

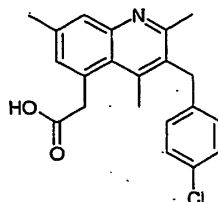
40 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,045 g), acetonitrilo (2,0 mL), tetrahydrofurano (1,0 mL) y una disolución acuosa 4 M de hidróxido de litio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 5-6 mediante la adición de una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la trituración del residuo con éter dietílico y a continuación metanol produjo el compuesto del título, 0,025 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método A): 370 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 7,5 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 370 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,3 min.

5 Ejemplo 5: ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 5a: 3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ol

10 Una mezcla de 3-amino-5-metilfenol (1,0 g), 3-(4-clorobencil)pentano-2,4-diona (1,7 g) y ácido tolueno-4-sulfónico (0,30 g) se calentó a 160°C en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se trituró con metanol para producir el compuesto del título, 1,5 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 312 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,3 min.

Preparación 5b: éster 3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

15 Una mezcla de 3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ol (0,32 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,36 g), carbonato de potasio (0,42 g) y tetrahidrofurano (5,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metil terc-butil éter (9:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,39 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 4H).

Preparación 5c: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-il]acético

20 Una mezcla de éster 3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,39), 1-(*tert*-butildimetilsililo)-1-metoxieteno (0,95 mL), acetato de sodio (0,086 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,080 g) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0) (0,048 g) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,11 g.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,70 (m, 1H).

Preparación 5d: ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-il]acético

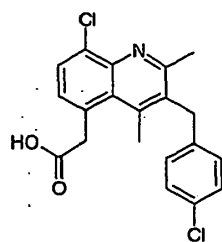
30 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2,4,7-trimetilquinolin-5-il]acético (0,10 g), metanol (2,0 mL) y una disolución acuosa 4 M de hidróxido de litio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 5-6 mediante la adición de una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La trituración del residuo con acetonitrilo produjo el compuesto del título, 0,010 g.

35 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 354 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 7,0 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 354 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,4 min.

40 Ejemplo 6: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



## Preparación 6a: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

5 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (2,2 g), 3-(4-clorobencil)pentano-2,4-diona (3,4 g) y ácido tolueno-4-sulfónico (unos pocos cristales) se calentó a 170°C en nitrógeno durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (1:19 en volumen), seguida de trituración con éter dietílico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido, 0,41 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 10,50 (s, 1H).

10 EM ESI (+ve) (Método B): 332 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

## Preparación 6b: éster 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

15 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,20 g), N-feniltrifluorometanosulfonimida (0,26 g), carbonato de potasio (0,25 g) y tetrahydrofurano (2,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:19 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige, 0,25 g.

20 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

## Preparación 6c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

25 Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,24 g), 1-(terc-butildimetilsililo)xi-1-metoxieteno (0,56 mL), acetato de sodio (0,053 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,024 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,014 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:9 a 1:6 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa, 0,12 g.

30 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 388 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,3 min.

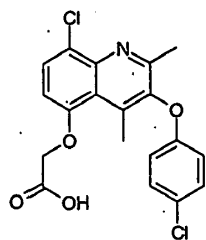
## Preparación 6d: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

35 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético (0,11 g), metanol (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,84 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. La cristalización en alcoholes industriales metilados produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,056 g.

40 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 374 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,9 min.

## Ejemplo 7: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



## Preparación 7a: 8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

5 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-clorofenoxi)pentano-2,4-diona (0,57 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,020 g) se calentó a 125°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, 0,16 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,70 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H).

10 EM ESI (+ve) (Método B): 334 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

## Preparación 7b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,16 g), *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL), carbonato de potasio (0,20 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,88 g) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 5:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,20 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

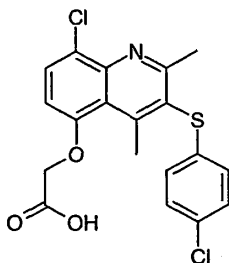
## Preparación 7c: [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético ácido

20 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,20 g), metanol (5,0 mL), agua (1,0 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 1,0 M y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (40 % a 98 % de modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-verde, 0,025 g.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,45 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,85 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 13,15 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 392 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,3 min.

## Ejemplo 8: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético



30 Preparación 8a: 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

35 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-clorofenilsulfanil)pentano-2,4-diona (0,61 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,040 g) se calentó a 140°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, 0,050 g.

EM ESI (-ve) (Método B): 348 (M-H) $^-$ , Tiempo de retención 4,4 min.



Preparación 8b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

5 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,050 g), *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL), carbonato de potasio (0,059 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,031 g) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y esta disolución se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, 0,11 g.

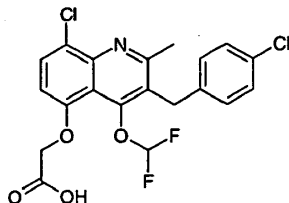
EM ESI (+ve) (Método B): 422 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,8 min.

Preparación 8c: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

10 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,11 g), metanol (5,0 mL), agua (1,0 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (30 % a 90 % de modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,045 g.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H). EM ESI (+ve) (Método A): 408 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 13,1 min.

Ejemplo 9: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 9a: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

20 A una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,080 g), *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) y carbonato de potasio (0,080 g) a -80°C se le añadió clorodifluorometano (0,4 mL). El matraz se selló y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente y a continuación se agitó a esta temperatura durante 17 horas. Se dejó que el clorodifluorometano en exceso se evaporara y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, 0,10 g.

25

EM ESI (+ve) (Método B): 456 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,3 min.

Ejemplo 9b: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

30 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,10 g), metanol (6,0 mL), agua (0,6 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. La purificación del sólido mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 37 minutos de acetonitrilo en agua (20 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,020 g.

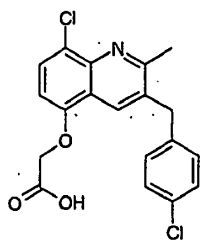
35

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,55 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 13,50 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 442 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,5 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 442 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

40 Ejemplo 10: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 10a: éster metílico de ácido [4,8-dicloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 5 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,13 g) en oxiclورو de fósforo (5,0 mL) se calentó a 180°C en un reactor de microondas durante 15 minutos. La mezcla se vertió en hielo y el pH de la disolución se ajustó a 3 mediante la adición de acetato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige, 0,12 g.

Preparación 10b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 10 Una mezcla de éster metílico de ácido [4,8-dicloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,12 g), paladio, 5% en peso sobre carbón activado (0,010 g), etanol, y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con etanol y agua y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,11 g.

- 15 Preparación 10c: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

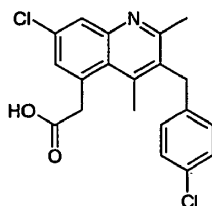
- 20 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,10 g), etanol (6,0 mL), agua (2,0 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El etanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y la purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 37 minutos de acetonitrilo en agua (20 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,039 mg.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 13,15 (s ancho, 1H).

- 25 EM ESI (+ve) (Método A): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,3 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

Ejemplo 11: ácido [7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 11a: 7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

- 30 Una mezcla de 3-amino-5-clorofenol (0,46 g), 3-(4-clorobencil)pentano-2,4-diona (0,72 g), y *monohidrato de ácido p-toluenosulfónico* (0,26 g) se calentó a 160°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol (5,0 mL) y se sometió a sonicación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar una mezcla 50:50 del compuesto del título y 5-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-7-ol en forma de un sólido de color blanquecino, 0,67 g.

- 35 EM ESI (+ve) (Método B): 332 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,4 min.

Preparación 11b: éster 7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

Una mezcla de 7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol y 5-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-7-ol (0,66 g), N-feniltrifluorometanosulfonimida (0,86 g), carbonato de potasio (0,82 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se

concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 1,2-dicloroetano produjo una mezcla 50:50 del compuesto del título y éster 5-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-7-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en forma de una goma de color miel, 0,86 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 464 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,9 min.

5 Preparación 11c: éster metílico de ácido [7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

Una mezcla de éster 7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico y éster 5-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-7-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,86 g), *tert*-butil-(1-metoxivinilo)-dimetilsilano (2,0 mL), acetato de sodio (0,18 g), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,05 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (11,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetato de etilo y pentano (4:0:1 a 1:0:0 a 50:1:0 a 25:1:0 a 12,5:1:0 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de una goma de color miel, 0,25 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 388 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 11d: ácido [7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

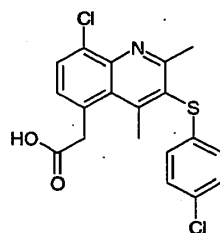
20 Una mezcla de éster metílico de ácido *p*-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético (0,24 g), metanol (10 mL), agua (2,0 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. La cristalización del sólido en acetato de etilo produjo el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanco, 0,16 g

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,45 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 374 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 7,8 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 374 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,6 min.

30 Ejemplo 12: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 12a: 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

35 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (5,0 g), 3-(4-clorofenilsulfanil)pentano-2,4-diona (8,4 g), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (12 g) se calentó a 140°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, 1,3 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 350 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 12b: éster 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

40 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (1,3 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (1,7 g), carbonato de potasio (1,6 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y diclorometano (9:1 a 0:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,27 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 482 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 5,1 min.

## Preparación 12c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,31 g), terc-butil-(1-metoxiviniloxi)dimetilsilano (0,71 mL), acetato de sodio (0,064 g), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,018 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,018 g) en N,N-dimetilformamida (4,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y esta disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (1:1 a 2:0 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,15 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,75, (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,60, (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

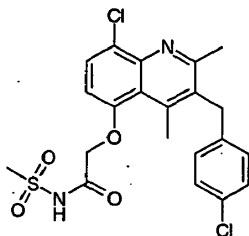
## Preparación 12d: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético (0,040 g), metanol (2,0 mL), agua (0,4 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (2,0 mL) y a continuación el pH se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris-pardo, 0,038 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,70 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H). EM ESI (+ve) (Método A): 392 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,4 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 392 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,1 min.

## Ejemplo 13: N-[2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]-acetil]metanosulfonamida



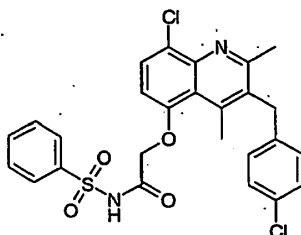
## Preparación 13a: N-[2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acetil]metanosulfonamida

Una mezcla de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético (0,050 g), hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,037 g), metanosulfonamida (0,020 g), y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,005 g) en diclorometano (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y esta disolución se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (40 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,010 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 467 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,0 min.

## Ejemplo 14: N-[2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acetil]bencenosulfonamida



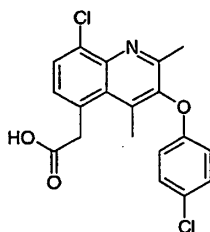
Preparación 14a: *N*-{2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acetil}bencenosulfonamida

5 Una mezcla de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,050 g), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,037 g), bencenosulfonamida (0,030 g), y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (0,005 g) en diclorometano (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (1:19 en volumen), seguida de trituración con ciclohexano que contenía una pequeña cantidad de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color de ante, 0,020 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,60-7,70 (m, 4H), 7,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 12,55 (s ancho, 1H).

10 EM ESI (+ve) (Método A): 529 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,4 min.

Ejemplo 15: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 15a: éster 8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

15 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,50 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,68 g), carbonato de potasio (0,62 g) y tetrahidrofurano (3,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y esta disolución se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:9 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,36 g.

20

EM ESI (+ve) (Método B): 466 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 5,1 min.

Preparación 15b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

25 Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,20 g), *tert*-butil-(1-metoxiviniloxi)dimetilsilano (0,40 g), acetato de sodio (0,044 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,020 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,012 g) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y diclorometano (9:1 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,034 g.

30

EM ESI (+ve) (Método B): 390 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,4 min.

30 Preparación 15c: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

35 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,035 g), metanol (5,0 mL), y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (0,36 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (30 % a 95 % de modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,0050 g.

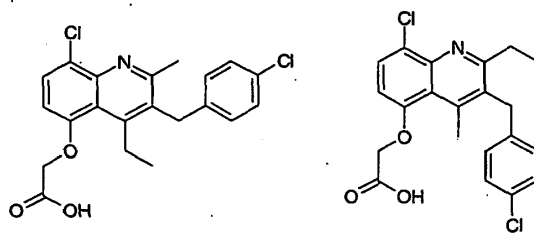
35

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,85 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H). EM ESI (+ve) (Método A): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,6 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,0 min.

40 Ejemplo 16 y 17: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

40



## Preparación 16a: 3-(4-clorobencil)hexano-2,4-diona

5 Una disolución de hexano-2,4-diona (5,7 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 15 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60 % en oil, 2,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL) a -5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 1-bromometil-4-clorobenceno (11 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a lo largo de un período de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (100 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y tolueno (1:1 a 1:2 a 0:1 en volumen) produjo el compuesto del título (mezcla 55:45 de tautómeros ceto-enol) en forma de un sólido de color blanco, 2,6 g.

15 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,00 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,05 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,50 (m, 4H), 3,05-3,25 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 4H).

## Preparación 16b y 17a: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-ol y 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-ol

20 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (0,72 g), 3-(4-clorobencil)hexano-2,4-diona (1,2 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,10 g) se calentó a 160°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno y diclorometano (2:1 a 3:2 a 1:1 a 2:3 a 1:2 a 1:4 a 0:1 en volumen) para proporcionar los compuestos del título, 0,25 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 346 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 y 3,9 min.

25 Preparación 16c y 17b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-ol y 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-ol (0,25 g), *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL), carbonato de potasio (0,12 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,12 g) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar los compuestos del título en forma de un semisólido de color miel, 0,26 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 418 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,5 y 4,8 min.

## Preparación 16d y 17c: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

35 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,26 g), metanol (15 mL), agua (1,5 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (40 % a 98 % de modificador orgánico) para proporcionar ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético en forma de una espuma de color amarillo, 0,049 g y ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético en forma de una espuma de color amarillo, 0,10 g.

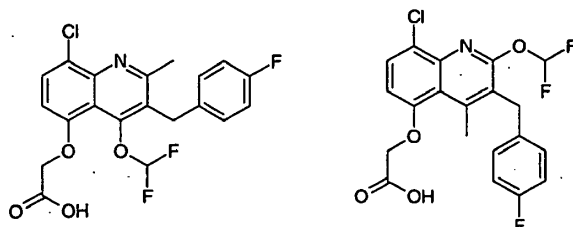
45 ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-etil-2-metilquinolin-5-iloxi]acético RMN  $H^1$  ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 13,05 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 404 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,7 min.

ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-metilquinolin-5-iloxi]acético RMN  $H^1$  (DMSO-d6):  $\delta$  1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,90 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 404 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,6 min.

- 5 Ejemplo 18 y 19: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 18a: éster etílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxobutírico

- 10 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (11,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,2 mL) y éster etílico de ácido 3-oxobutírico (12,7 mL). La mezcla se templó a 15°C a lo largo de un período de 40 minutos y se añadió una disolución de 1-clorometil-4-fluorobenceno (11,9 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante destilación a presión reducida (punto de ebullición, 102-104°C a 0,42 mbar) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 12,4 g.

RMN  $H^1$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H).

- 20 Preparación 18b y 19b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

- 25 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (1,3 g), éster etílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxobutírico (7,4 g), poli(ácido fosfórico) (15 g) y dioxano (8,0 mL) se calentó a 112°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (19:1 en volumen) para proporcionar los compuestos del título, 0,39 g.

RMN  $H^1$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,75 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,50-7,55 (m, 12), 9,00 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H).

- 30 Preparación 18c y 19c: éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 35 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,39 g), *N,N*-dimetilformamida (70 mL), carbonato de potasio (0,41 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,22 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (4:1 en volumen) para proporcionar los compuestos del título en forma de una mezcla, 0,26 g.

- 40 RMN  $H^1$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,65 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,60-8,05 (m, 14H).

Preparación 18d y 19d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 45 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,26 g), metanol (5,0 mL), agua (3,0 mL) y una disolución de hidróxido de litio (0,13 g/mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se

purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo (en agua para proporcionar ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético en forma de un sólido de color blanco, 0,032 g y ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético en forma de un sólido de color blanco, 0,029 g.

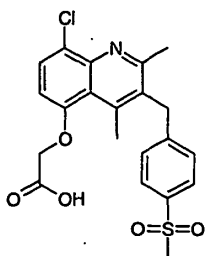
- 5 ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25 (t,  $J = 75$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 13,50 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 426 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,6 min.

- 10 ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,90 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,90 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 13,20 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 426 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,6 min.

Ejemplo 20: ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético



- 15 Preparación 20a: 3-(4-metanosulfonilbencil)pentano-2,4-diona

Una disolución de pentano-2,4-diona (4,4 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 15 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite, 1,7 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) a

- 20 -5°C. La mezcla se templó temperatura ambiente a lo largo de 20 minutos y una se añadió gota a gota disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (10 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a lo largo de un período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo (1:1 en volumen) y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (2:1 a 1:2 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de una goma incolora, 3,7 g.

RMN  $H^1$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,05 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,25 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,00 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,85-7,90 (m, 4H).

- 30 Preparación 20b: 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (0,36 g), 3-(4-metanosulfonilbencil)pentano-2,4-diona (0,5 g) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,05 g) se calentó a 160°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (50:1 a 2:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título (mezcla 7:10 de tautómeros cetono) en forma de un sólido de color beige, 0,32 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 20c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

- 40 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,31 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,46 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,35 g) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta disolución se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno, diclorometano y acetato de etilo (1:1:0 a 0:1:0 y 0:1:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,20 g.



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método B): 448 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 20d: [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético ácido

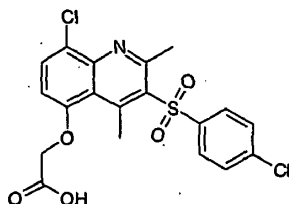
5 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,11 g), metanol (5,0 mL), agua (1,0 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El pH de la disolución se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,08 g.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método A): 434 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 8,1 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 434 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,8 min.

Ejemplo 21: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético



15 Preparación 21 a: 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

20 Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (5,0 g), 3-(4-clorofenilsulfanil)pentano-2,4-diona (8,4 g), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (3,20 g) y tolueno (150 mL) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (1:9 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,99 g.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,70 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 350 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 21 b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,99 g), N,N-dimetilformamida (40 mL), carbonato de potasio (0,60 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,32 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:9 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,26 g.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 421 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 21c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

40 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,050 g), ácido 3-cloroperoxisulfónico (0,040 g) y cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación de los disolventes la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (99:1 en volumen) para proporcionar éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético en forma de un sólido de color blanco, 0,020 g y éster

metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético en forma de un sólido de color crema, 0,056 g.

éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

EM ESI (+ve) (Método B): 454 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,3 min.

5 éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

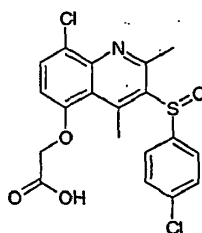
Preparación 21 d: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

10 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético (0,020 g), metanol (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,22 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,0025 g.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,00 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,25 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 440 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,4 min.

Ejemplo 22: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético



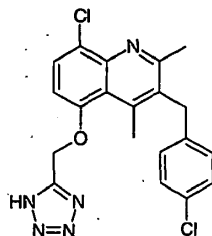
Preparación 22a: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético

20 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencenosulfonil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acético (0,050 g), metanol (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,57 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,029 g.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,65 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz; 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 424 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,6 min.

Ejemplo 23: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)quinolina



30 Preparación 23a: [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ilo]acetonitrilo

35 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ona (0,80 g), *N,N*-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potasio (1,0 g) y bromoacetonitrilo (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, 0,90 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 371 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,3 min.

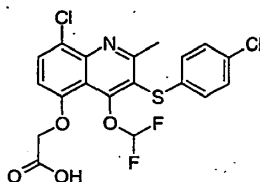
Preparación 23b: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)quinolina

- 5 Una mezcla de [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acetoneitrilo (0,10 g), azida de sodio (0,026 g), cloruro de amonio (0,022 g) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 100°C durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,14 g.

- 10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 414 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,0 min.

Ejemplo 24: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



- 15 Preparación 24a: éster metílico de ácido 2-(4-clorofenilsulfanil)-3-oxobutírico

A una disolución de éster metílico de ácido 2-cloro-3-oxobutírico (3,5 g) y 4-clorobencenotiol (4,1 g) en diclorometano (60 mL) a 0°C se le añadió trietilamina (4,0 mL). La mezcla se templó temperatura ambiente y a continuación se agitó a esta temperatura durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:4 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso, 7,2 g.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,35 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,05 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H).

- 25 Preparación 24b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (2,1 g), éster metílico de ácido 2-(4-clorofenilsulfanil)-3-oxobutírico (2,5 g), poli(ácido fosfórico) (10 g) y dioxano (30 mL) se calentó a 130°C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y diclorometano y se secó para proporcionar el compuesto del título, 1,6 g.

- 30 EM ESI (+ve) (Método B): 424 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 24c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 35 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,26 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,25 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,13 mL) se agitó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (7:3 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,044 g.

- 40 EM ESI (+ve) (Método B): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

Preparación 24d: ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

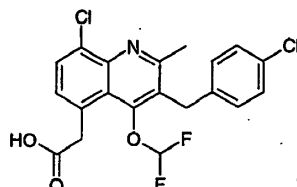
- 45 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorofenilsulfanil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,044 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se

lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se lavó con diclorometano y se secó para proporcionar el compuesto del título, 0,024 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,65 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,30 (t,  $J = 74$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,95 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 13,5 (s ancho, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método A): 460 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,7 min.

Ejemplo 25: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-il]acético



Preparación 25a: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-il]acético

10 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenil)acético (1,0 g), éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxobutírico (1,3 g), poli(ácido fosfórico) (5 mL) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con agua y el pH de esta disolución se ajustó a 3 mediante la adición de acetato de sodio. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetato de etilo y metanol (1:0:0 a 10:1:0 a 1:1:0 a 20:0:1 y 0:0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,60 g.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,40 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,00 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 25b: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-il]acético

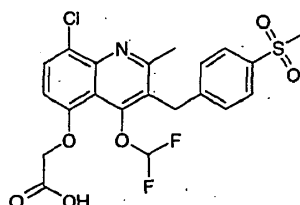
20 Una mezcla de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-il]acético (0,45 g), bromuro de tetraetilamonio (0,025 g), una disolución acuosa 7,5 M de hidróxido de sodio (1,6 mL) y dioxano (25 mL) se calentó a 80°C y a continuación se hizo burbujear clorodifluorometano a través de esta disolución durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (40 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,003 g.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,40 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 57$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 12,10 (s ancho, 1H).

30 EM ESI (+ve) (Método A): 426 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,8 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 426 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

Ejemplo 26: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metilquinolin-5-il]acético



Preparación 26a: éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutírico

35 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (4,5 g) en tetrahidrofurano anhidro (70 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,2 mL) y éster etílico de ácido 3-oxobutírico (5,2 g). Después de agitar a 15°C durante 15 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (10 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de ácido cítrico (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión

40

reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y diclorometano (2:1 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma, 3,5 g.

5 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Preparación 26b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

10 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,54 g), éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutírico (0,75 g), poli(ácido fosfórico) (2,5 mL) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y el pH de esta disolución se ajustó a 3 mediante la adición de acetato de sodio. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 1,0 g.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,45 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,15 (s ancho, 1H).

15 EM ESI (+ve) (Método B): 450 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,7 min.

Preparación 26c: éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

20 Una mezcla agitada de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,40 g), *N,N*-dimetilformamida (15 mL) y carbonato de potasio (0,37 g) se enfrió a -80°C y se hizo burbujear clorodifluorometano a través de esta disolución durante 30 minutos. El matraz se selló y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos y a continuación se agitó a esta temperatura durante 3 días y a continuación a 50°C durante 6 horas. Se dejó que se evaporara el exceso de clorodifluorometano y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 1:2 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora, 0,41 g.

25 RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,65 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método B): 500 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

30 Preparación 26d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

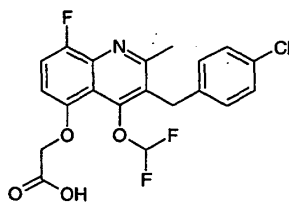
35 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,13 g), metanol (20 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (1,0 mL) y agua (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 45 minutos de acetonitrilo en agua (10 % a 95% de modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,014 g.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 13,35 (s ancho, 1H).

40 EM ESI (+ve) (Método A): 486 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 9,6 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 486 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

Ejemplo 27: ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-8-fluoro-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 27a: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-8-fluoro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,50 g), éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxobutírico (7,4 g) y poli(ácido fosfórico) (1,1 g) se calentó a 130°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,29 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,60 (dd,  $J = 3,6, 8,7$  Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 5H).

Preparación 27b: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-8-fluoro-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-8-fluoro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,29 g), *N,N*-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potasio (0,62 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,31 mL) se agitó a 70°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (4:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,18 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 439 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,1 min.

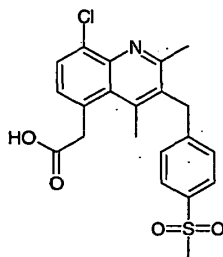
Preparación 27c: ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-8-fluoro-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-8-fluoro-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,18 g), metanol (3,5 mL), agua (2,0 mL), tetrahidrofurano (3,5 mL) y una disolución de hidróxido de litio (0,036 g) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa, utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,088 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,50 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,00 (dd,  $J = 3,7, 8,8$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,25 (t,  $J = 75$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J = 8,8, 10,2$  Hz, 1H), 13,35 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 425 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,2 min.

Ejemplo 28: ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético



Preparación 28a: 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol

Una mezcla de 3-amino-4-clorofenol (1,0 g), 3-(4-metanosulfonilbencil)pentano-2,4-diona (0,53 g), ácido metanosulfónico (3 gotas) y tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y a continuación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (1:0 a 99:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,32 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 376 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 28b: éster 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

Una mezcla de 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,10 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,11 g), carbonato de potasio (0,11 g) y tetrahidrofurano (3,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 130°C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,11 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 508 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 28c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

5 Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,11 g), 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (0,22 mL), acetato de sodio (0,019 g), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,006 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0) (0,006 g) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (1:0 a 99:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, 0,050 g.

10 EM ESI (+ve) (Método B): 431 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,3 min.

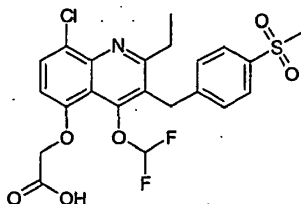
Preparación 28d: ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético

15 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-il]acético (0,050 g), metanol (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,63 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (30% a 70% de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,0060 g.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,65 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

20 EM ESI (+ve) (Método B): 418 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 8,1 min.

Ejemplo 29: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)-quinolin-5-il]acético



Preparación 29a: éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico

25 Una suspensión de terc-butoxido de potasio (3,9 g) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) a 0°C se trató con una mezcla de terc-butanol (0,15 mL) y éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (5,0 g). La mezcla se templó temperatura ambiente y al cabo de 30 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (8,6 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 3,6g.

30 EM ESI (+ve) (Método B): 313 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

35 Preparación 29b: éster metílico de ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-il]acético

40 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,54 g), éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico (0,78 g), poli(ácido fosfórico) (2,5 mL) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y el pH de esta disolución se ajustó a 4 mediante la adición de acetato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color miel, 1,2 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 462 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 29c: éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-il]acético

45 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-il]acético (1,2 g), *N,N*-dimetilformamida (15 mL) y carbonato de potasio (1,1 g) se enfrió a -80°C y se hizo

5 burbujear clorodifluorometano a través de esta disolución durante 30 minutos. El matraz se selló y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos y a continuación se calentó a 50°C durante 17 horas. Se dejó que se evaporara el exceso de clorodifluorometano y el residuo se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma clara, 0,27 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 514 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 29d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético

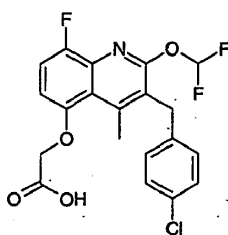
10 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético (0,10 g), metanol (5,0 mL), agua (1,0 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (2,0 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,075 g.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,85 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 500 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,7 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 500 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

20 Ejemplo 30: ácido [3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]-acético



Preparación 30a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-4-clorobenceno y éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Preparación 30b: 2-(4-clorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxotiobutírico.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,20 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 4,15 (m 1H), 6,50 (m 1H), 7,00 (dd, J = 9,0, 10,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,40 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 336 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 30c: 3-(4-clorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

35 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando, 2-(4-clorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,60 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 318 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 30d: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

40 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(4-clorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.



Preparación 30e: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (1,0 g), *N,N*-dimetilformamida (15 mL), carbonato de potasio (0,89 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (1,1 mL) se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y diclorometano (4:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,49 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,95 (dd,  $J = 4,1, 8,8$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J = 8,8, 9,8$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 440 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

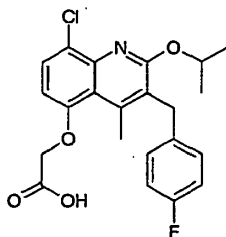
Preparación 30f: ácido [3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]-acético

Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,45 g), tetrahydrofurano (5,0 mL), metanol (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (1,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cristalización del residuo en una mezcla de agua y propan-2-ol produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,33 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,95 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (dd,  $J = 4,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,80 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 426 (M-C $_3\text{H}_6$ ) $^+$ , Tiempo de retención 12,6 min.

Ejemplo 31: ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-isopropoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 31a: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (1,5 g), éster etílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxobutírico (1,7 g) y poli(ácido fosfórico) (15 g) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 en volumen) para proporcionar éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético en forma de un sólido de color amarillo-pardo, 0,13 g y éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético en forma de un aceite de color pardo, 0,21 g.

éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 9,2 (s ancho, 1H). EM ESI (+ve) (Método B): 390 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,7 min.

éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,50 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 390 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 31 b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-isopropoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,020 g), *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL), carbonato de potasio (0,020 g) y 2-yodopropano (0,050 g) se agitó a

temperatura ambiente durante 4 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:9 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,023 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 432 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 5,0 min.

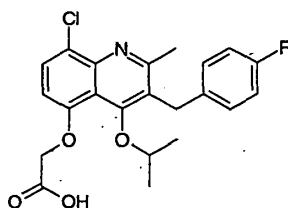
Preparación 31c: ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-isopropoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-isopropoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,020 g), metanol (1,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (30 % a 90 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,0085 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 376 (M-C $_3\text{H}_6$ ) $^+$ , Tiempo de retención 14,3 min.

Ejemplo 32: ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-isopropoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 32a: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-isopropoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,020 g), *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL), carbonato de potasio (0,020 g) y 2-yodopropano (0,050 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:9 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro, 0,024 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 432 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

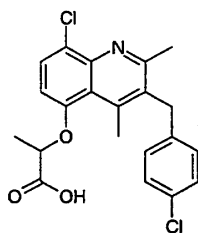
Preparación 32b: ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-isopropoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-fluorobencil)-4-isopropoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,020 g), metanol (1,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (30 % a 90 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,012 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 2,60 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,85 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 376 (M-C $_3\text{H}_6$ ) $^+$ , Tiempo de retención 10,3 min.

Ejemplo 33: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]propiónico



Preparación 33a: éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]propiónico

Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-ol (0,18 g), *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL), carbonato de potasio (0,092 g) y éster metílico de ácido 2-bromopropiónico (0,11 g) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:9 a 1:4 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,092 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,70 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,90 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 418 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

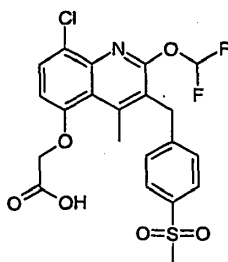
Preparación 33b: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]propiónico

Una disolución de éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]propiónico (0,092 g), tetrahidrofurano (2,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y pH del residuo se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se lavó con pentano para proporcionar el compuesto del título, 0,080 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,75 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,95 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 404 (M-C $_3\text{H}_6$ ) $^+$ , Tiempo de retención 11,4 min.

Ejemplo 34: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



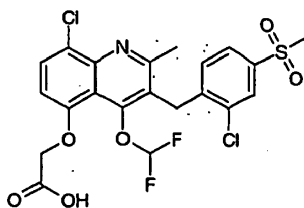
Preparación 34a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico

Una disolución de éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico (7,5 g) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,9 g) en 1,2-dimetoxietano (100 mL) a  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla se templó  $0^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (12,9 g) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) a lo largo de un período de 10 minutos. La mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos y a continuación se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (70 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 4:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 7,1 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H).

Preparación 34b: *N*-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxo-butiramida

- Se añadió trifluoroacetato de plata (1,3 g) en dos porciones a lo largo de 20 minutos a una disolución agitada de 3-amino-4-clorofenol (0,5 g) y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico (0,8 g) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se filtró a través de Hyflo, lavando con 1,2-dimetoxietano. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón pálido, 0,75 g.
- 5 EM ESI (+ve) (Método B): 396 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,7 min.
- Preparación 34c: 8-cloro-5-hidroxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona
- 10 Una mezcla de *N*-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxo-butiramida (0,25 g) y ácido metanosulfónico (1,1 g) se calentó a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución acuosa saturada de acetato de sodio (20 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido, 0,21 g.
- 15 EM ESI (+ve) (Método B): 378 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,8 min.
- Preparación 34d: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético
- 20 Una mezcla de 8-cloro-5-hidroxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,20 g), *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL), carbonato de potasio (0,091 g) y éster metílico de ácido bromoacético (0,079 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,14 g.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,65 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 10,70 (s ancho, 1H).
- Preparación 34e: éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético
- 30 Una mezcla agitada de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,13 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) y carbonato de potasio (0,12 g) se enfrió a -80°C y a continuación y se hizo burbujear clorodifluorometano a través de esta disolución durante 30 minutos. El matraz se selló y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos y a continuación se calentó a 40°C durante 15 horas. Se dejó que se evaporara el exceso de clorodifluorometano y el residuo se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,15 g.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,90 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,90 (t, J = 72 Hz, 1H).
- EM ESI (+ve) (Método B): 400 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,0 min.
- Preparación 34f: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético
- 40 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,14 g), metanol (5,0 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,5 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el metanol se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 0,13 g.
- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 72 Hz, 1H).
- EM ESI (+ve) (Método A): 486 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,9 min.
- EM ESI (+ve) (Método B): 486 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.
- Ejemplo 35: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 35a: éster metílico de ácido (4-cloro-3-nitrofenoxi)acético

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

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,85 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (dd,  $J = 3,0, 8,9$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H).

10 Preparación 35b: éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético

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

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,70 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,35 (s ancho, 2H), 6,10 (dd,  $J = 3,0, 8,8$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

Preparación 35c: éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutírico

20 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilbenceno y éster etílico de ácido 3-oxobutírico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,95 (dd,  $J = 6,4, 8,3$  Hz, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 1,9, 8,2$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H).

25 Preparación 35d: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de (3-amino-4-clorofenoxi)acético éster metílico de ácido (0,85 g), éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutírico (2,1 g) y poli(ácido fosfórico) (10 g) se calentó a 130°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 0,35 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 35e: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

35 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,34 g), *N,N*-dimetilformamida (15 mL), carbonato de potasio (0,58 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,4 mL) se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7:3 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,37 g.

40 EM ESI (+ve) (Método B): 534 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,0 min.

Preparación 35f: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

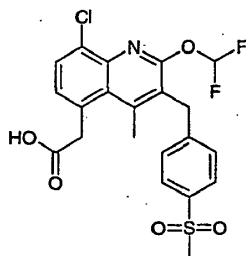
45 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,034 g), metanol (8,0 mL), tetrahydrofurano (8,0 mL), agua (5,0 mL) e hidróxido de litio (0,027 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa

utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,09 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,95 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J = 75$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 1,9, 8,2$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método A): 520 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,5 min.

Ejemplo 36: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-il]acético



Preparación 36a: éster 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

10 Una mezcla de 8-cloro-5-hidroxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,67 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,63 g), carbonato de potasio (0,49 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 2:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,64 g.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,80-7,85 (m, 3H), 11,35 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 510 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

20 Preparación 36b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]acético

25 Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,042 g), 1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (0,10 mL), acetato de sodio (0,008 g), bis(dibencilidena)paladio (0,002 g) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0) (0,002 g) en *N,N*-dimetilformamida (0,8 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,053 g.

30 EM ESI (+ve) (Método B): 434 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,0 min.

Preparación 36c: éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-il]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]acético.

35 EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 36d: ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-il]acético

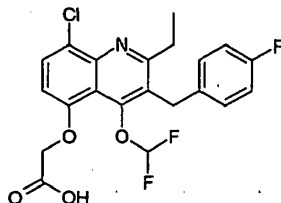
40 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-2-difluorometoxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-il]acético (0,030 g), metanol (2,0 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,20 mL) y agua (0,40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y a continuación a 40°C durante 2 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,016 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,90 (t,  $J = 73$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 470 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,5 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 470 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 37: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético



5 Preparación 37a: éster etílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxopentanoico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-4-fluorobenceno y éster etílico de ácido 3-oxopentanoico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (m, 2H).

10 Preparación 37b: éster metílico de ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (1,0 g), éster etílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxopentanoico (2,1 g) y poli(ácido fosfórico) (10 g) se calentó a 130°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (1:0 a 19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título; 0,25 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 404 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 37c: éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético

20 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-2-etil-3-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,25 g), *N,N*-dimetilformamida (1,1 mL), carbonato de potasio (0,51 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,33 mL) se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano produjo el compuesto del título, 0,06 g.

25 EM ESI (+ve) (Método B): 454 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,6 min.

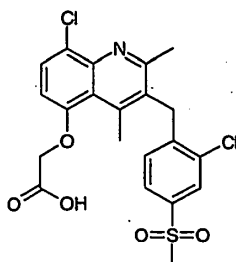
Preparación 37d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético

30 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético (0,060 g), metanol (1,5 mL), tetrahidrofurano (1,5 mL), agua (1,0 mL) e hidróxido de litio (0,01 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,022 g.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,15 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

35 EM ESI (+ve) (Método A): 440 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,6 min.

Ejemplo 38: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético



## Preparación 38a: 3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)pentano-2,4-diona

5 Se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,30 g) a una disolución agitada de pentano-2,4-diona (0,92 g) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 mL) a 0-10°C. La mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 20 minutos y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilbenceno (2,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación se diluyó con agua y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:4 a 3:7 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 1,2 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 303 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,9 min.

## Preparación 38b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,35 g), 3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)pentano-2,4-diona (0,5 g) y poli(ácido fosfórico) (5,0 g) se calentó a 100°C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (2:8 a 3:7 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color amarillo pálido, 0,36 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 482 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

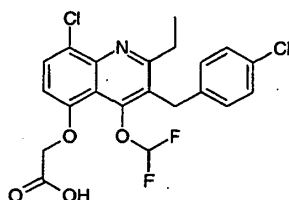
## Preparación 38c: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético

25 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2,4-dimetilquinolin-5-iloxi]acético (0,36 g), metanol (10 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (50 % a 65 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,035 g.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,55 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 468 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 9,6 min.

## Ejemplo 39: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético



## Preparación 39a: éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxopentanoico

35 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (2,8 g) en tetrahidrofurano anhidro (400 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (3,0 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-clorobenceno (4,3 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación el disolvente se eliminó a presión

40



reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y metil *tert*-butil éter (4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 4,8 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 269 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,0 min.

Preparación 39b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

- 5 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,53 g), éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxopentanoico (0,66 g), ácido metanosulfónico (0,032 mL) y tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,034 g

EM ESI (+ve) (Método B): 420 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 39c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético

- 15 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 470 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,8 min.

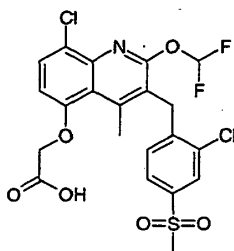
Preparación 39d: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético

- 20 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético (0,017 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 5 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (30 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título, 0,010 g.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,35 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 456 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 13,4 min.

Ejemplo 40: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



- 30 Preparación 40a: éster *S-tert*-butílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilbenceno y éster *S-tert*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

- 35 EM ESI (-ve) (Método B): 375 (M-H)<sup>-</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 40b: *N*-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-clorofenol y éster *S-tert*-butílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico.

EM ESI (+ve) (Método B): 430 (M+H)<sup>+</sup>; Tiempo de retención 2,97 min.

- 40 Preparación 40c: 8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando N-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutiramida.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,50 (s ancho, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método B): 412 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 40d: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60, (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,75 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

15 Preparación 40e: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-ilo]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 534 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 40f: ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-ilo]acético

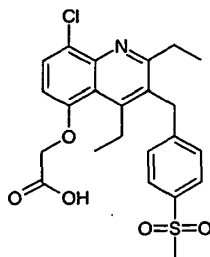
20 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-ilo]acético (0,50 g), metanol (10 mL), una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (0,5 mL) y agua (1,0 mL) se agitó a 40°C. durante 3 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, metanol y éter dietílico, y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,15 g.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 520 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,7 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 520 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

30 Ejemplo 41: ácido [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-ilo]acético



Preparación 41 a: 4-(4-metanosulfonilbencil)heptano-3,5-diona

35 Se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,17 g) a una disolución agitada de heptano-3,5-diona (0,54 mL) en *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL) a 0-10°C. La mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 10 minutos y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (1,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:4 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,61 g.

40 EM ESI (+ve) (Método B): 297 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,0 y 3,4 min.

Preparación 41b: éster metílico de ácido [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-ilo]acético

5 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,35 g), 4-(4-metanosulfonilbencil)heptano-3,5-diona (0,49 g) y poli(ácido fosfórico) (5,0 g) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (99,5:0,5 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,20 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 476 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

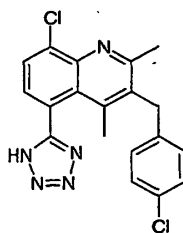
Preparación 41 c: ácido [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-ilo]acético

10 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-2,4-dietil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-ilo]acético (0,20 g), metanol (4,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido fórmico y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (40 % a 85 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,034g.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método A): 462 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,4 min.

20 Ejemplo 42: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)quinolina solo como referencia



Preparación 42a: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolino-5-carbonitrilo

25 Una mezcla de éster 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetil-quinolin-5-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,29 g), cianuro de cinc (0,036 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (0,071 g) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 125°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano, diclorometano y acetato de etilo (1:1:0 a 0:1:0 a 0:20:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,17 g.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,75 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,80-7,90 (in, 2H).

30 EM ESI (+ve) (Método B): 341 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,6 min.

Preparación 42b: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

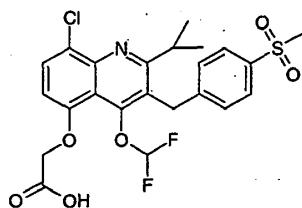
35 Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-2,4-dimetilquinolino-5-carbonitrilo (0,048 g), tolueno (1,5 mL), trimetilsililazida (0,081 g) y óxido de dibutylestaño (0,007 g) se selló en un matraz y se calentó a 100°C durante 66 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa diluida de ácido acético y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,017 g.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 384 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,2 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 384 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Ejemplo 43: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-ilo]acético



Preparación 43a: éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-3-oxopentanoico

5 Una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (0,54 g) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *terc*-butanol (0,1 mL) y éster etílico de ácido 4-metil-3-oxopentanoico (0,65 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-metanosulfonilbenceno (1,0 g) en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 1,4 g.

10 EM ESI (+ve) (Método B): 327 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 43b: éster metílico de ácido [8-cloro-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,70 g), éster etílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-3-oxopentanoico (1,4 g), poli(ácido fosfórico) (3,5 g) y dioxano (50 mL) se calentó a 120°C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,79 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 478 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,4 min.

20 Preparación 43c: éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxilacético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método B): 528 (M+H)<sup>+</sup>, Retención 4,2 min.

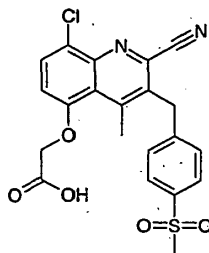
Preparación 43d: ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético (0,040 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y a continuación el pH se ajustó a 5 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,025 g.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,50 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 3H).

EM ESI (+ve) (Método A): 514 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,7 min.

Ejemplo 44: ácido [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 44a: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolin-5-iloxi]acético

5 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,22 g), *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,35 g), carbonato de potasio (0,090 g) y *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano produjo el compuesto del título, 0,080 g.

10 EM ESI (+ve) (Método B): 582 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 44b: éster metílico de ácido [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolin-5-iloxi]acético (0,080 g), cianuro de cinc (0,010 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,030 g), y cloruro de litio (0,001 g) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 mL) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título, 0,056 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 459 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 44c: ácido [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

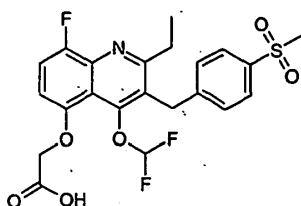
20 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-2-ciano-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,056 g), metanol (1,5 mL), tetrahidrofurano (1,5 mL), agua (2,0 mL) e hidróxido de litio (0,60 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,015 g.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,90 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 445 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 9,8 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 445 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,3 min.

30 Ejemplo 45: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-quinolin-5-iloxi]acético



Preparación 45a: éster metílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico

35 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (2,7 g) en tetrahidrofurano anhidro (35 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,1 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (3,2 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se añadió una disolución de 1-clorometil-4-metanosulfonilbenceno (5,0 g) en tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa diluida de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno, diclorometano y acetato de etilo (1:1:0 a 0:1:0 a 0:4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco, 3,0 g.

40 EM ESI (+ve) (Método B): 299 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,0 min.

45 Preparación 45b: éster metílico de ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

5 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (1,0 g), éster metílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico (1,4 g), poli(ácido fosfórico) (5 mL) y dioxano (20 mL) se calentó a 130°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de acetato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color miel, 2,3 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 448 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,6 min.

Preparación 45c: éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético

10 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 498 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 45d: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético

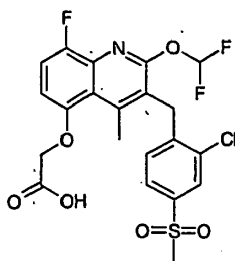
15 Una mezcla de éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)quinolin-5-iloxi]acético (0,82 g), metanol (33 mL), 5,0 M una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,7 mL) y agua (1,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (4,0 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema pálido, 0,60 g.

20 RMN <sup>1</sup>H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 3,6, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,9, 10,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,20 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 9,6 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

25 Ejemplo 46: ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 46a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilbenceno y éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

30 EM ESI (+ve) (Método B): 377 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 46b: 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico éster *S-terc*-butílico de ácido.

35 RMN <sup>1</sup>H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,30 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,9, 10,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 378 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,8 min.

Preparación 46c: 3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,55 (dd,  $J = 4,4, 8,9$  Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,75 (dd,  $J = 1,9, 8,1$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 11,35 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 396 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,0 min.

5 Preparación 46d: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

EM ESI (+ve) (Método B): 468 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

10 Preparación 46e: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,75 (dd,  $J = 1,8, 8,2$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 1,8$ Hz, 1H).

15 EM ESI (+ve) (Método B): 518 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 46f: ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

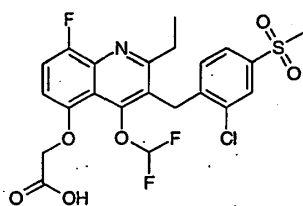
20 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,22 g), metanol (8,0 mL), 5,0 M una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,4 mL) y agua (0,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la disolución se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (4,0 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,17 g.

25 RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,75 (dd,  $J = 4,1, 9,0$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 9,0, 9,9$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 1,9, 8,2$  Hz, 1H), 7,80 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 504 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,3 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 504 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,7 min.

Ejemplo 47: ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



30 Preparación 47a 3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoro-5-hidroxi-1H-quinolin-4-ona

35 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (1,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (1,2 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-2-cloro-4-metanosulfonilbenceno (2,5 g) en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano, éter dietílico, acetato de etilo y diclorometano (1:1:0:0 a 0:0:1:9 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 3,0 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 333 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

40 Preparación 47b: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (1,0 g), éster metílico de ácido 2-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico (2,1 g), poli(ácido fosfórico) (10 g) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C

durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 1,6 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 482 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,0 min.

Preparación 47c: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, 1,9, 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 532 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 47d: ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

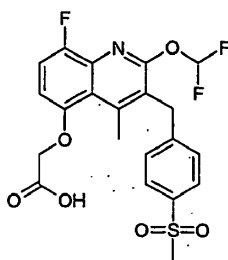
Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-metanosulfonilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (1,0 g), metanol (38 mL), 5,0 M una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,8 mL) y agua (1,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (4,0 mL) y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,66 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 10,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 518 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,6 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 518 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 48: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 48a: *N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxotiotbutírico.

EM ESI (+ve) (Método B): 380 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 48b: 8-fluoro-5-hidroxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 36c utilizando *N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-2-(4-metanosulfonilbencil)-3-oxobutiramida.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,60 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,55 (J = 4,3, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 362 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,6 min.

Preparación 48c: éster metílico de ácido [8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético



El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 8-fluoro-5-hidroxi-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,65 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70 (dd,  $J = 4,1, 9,1$  Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 11,65 (s, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método B): 434 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 48d: éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,90 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,95 (dd,  $J = 4,0, 8,9$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J = 8,9, 9,8$  Hz, 1H), 7,65-8,05 (m, 3H).

EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 48e: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

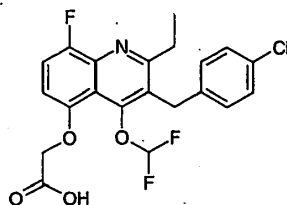
15 Una mezcla de éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-metanosulfonilbencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,57 g), metanol (24 mL), 5,0 M una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,5 mL) y agua (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,53 g.

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,75 (dd,  $J = 4,1, 9,1$  Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,85 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 470 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,4 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 470 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 49: ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



25

Preparación 49a: éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxopentanoico

30 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (7,8 g) en tetrahidrofurano anhidro (140 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,3 mL) y éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (10 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-clorobenceno (14 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y acetato de etilo (1:0 a 10:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 9,3 g.

35

Preparación 49b: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

40 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (1,9 g), éster etílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxopentanoico (0,95 g) y poli(ácido fosfórico) (10 mL) se calentó a 120°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 10:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, 0,10 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 404 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 49c: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 454 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,4 min.

5 Preparación 49d: ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,11 g), metanol (10 mL), y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (40 % a 95 % de modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,040 g.

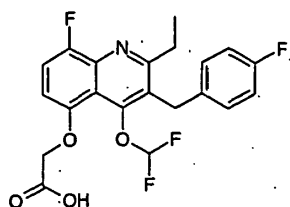
10

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 3,8, 8,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,9, 10,4 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 440 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,3 min.

15 EM ESI (+ve) (Método B): 440 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

Ejemplo 50: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético



Preparación 50a: éster metílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxopentanoico

20 El éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (7,5 g) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite, 4,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) y tetrahidrofurano (80 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 1-bromometil-4-fluorobenceno (7,0 mL) en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente y a continuación se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 1,0 g.

25

Preparación 50b: éster metílico de ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,80 g), éster metílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxopentanoico (1,0 g), poli(ácido fosfórico) (10 g) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 1,5 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 488 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,1 min.

35 Preparación 50c: éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético

40 Una mezcla de éster metílico de ácido [2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (1,5 g), *N,N*-dimetilformamida (30 mL), carbonato de potasio (5,2 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (5,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (3:1 en volumen) para proporcionar los compuestos del título, 0,50 g.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 3,7, 8,7 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H).

EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,2 min.

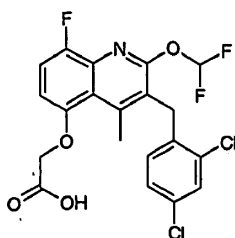
Preparación 50d: ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético (050 g), metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL), agua (8 mL) e hidróxido de litio (0,050 g) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua, seguido de lavado con éter dietílico produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,090 g.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 3,7, 8,7 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,30 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 424 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 11,5 min.

Ejemplo 51: ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 51 a: 2-(2,4-diclorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

Una mezcla de éster etílico de ácido 2-(2,4-diclorobencil)-3-oxobutírico (4,6 g) y 3-amino-4-fluorofenol (1,0 g) se calentó mediante irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1:19 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,67 g.

Preparación 51b: 3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(2,4-diclorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

EM ESI (+ve) (Método B): 352 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 51c: éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

EM ESI (+ve) (Método B): 424 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 51d: éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-iloxi]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,8 min.

Preparación 51e: ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

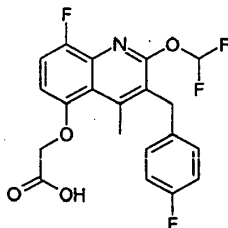
Una disolución de éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,071 g), metanol (10 mL), y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (0,15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. La mezcla se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (1:0 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,040 g.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 72 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 460 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 13,4 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 460 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,4 min.

Ejemplo 52: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



5 Preparación 52a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando éster *S-terc*-butílico de ácido 1-bromometil-4-fluorobenceno y 3-oxotiobutírico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,10 (m, 2H).

Preparación 52b: 2-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

10 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxotiobutírico.

Preparación 52c: 8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

15 EM ESI (+ve) (Método B): 302 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 52d: éster metílico de ácido [8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,65 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 4,0, 9,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 11,60 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 374 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 52e: éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

25 Una mezcla de éster metílico de ácido [8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,48 g), *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL), carbonato de potasio (0,72 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (1,7 mL) se agitó a 70°C durante 5 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:6 en volumen), seguido de lavado con éter dietílico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,29 g.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 4,0, 8,7 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 73 Hz, 1H).

Preparación 52f: ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

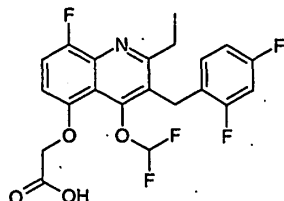
35 Una mezcla de éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,20 g), tetrahidrofurano (4,0 mL), metanol (4,0 mL), agua (3,0 mL) e hidróxido de litio (0,020 g) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,10 g.

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,90 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 4,0, 8,9 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 410 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,2 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 410 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

Ejemplo 53: ácido [3-(2,4-difluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilo]acético



#### 5 Preparación 53a: N-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetamida

Se añadió gota a gota anhídrido acético (8,0 mL) a lo largo de un período de 10 minutos a una mezcla de 2-fluoro-5-nitrofenilamina (7,8 g) y ácido acético (50 mL) a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió a 40°C. La mezcla se vertió en agua fría (800 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro, 9,2 g.

10 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,15 (s, 3H), 7,55 (dd, J = 9,1, 10,3 Hz, 1H), 8,00-8,05 (ddd, J = 2,9, 4,2, 9,1 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 2,9, 6,8 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H).

Preparación 53b: N-(5-amino-2-fluorofenil)acetamida

15 Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrofenilamina (2,0 g), paladio, (0,10 g) y etanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con etanol y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 1,7 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,05 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7, 10,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,6, 6,7 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H).

#### 20 Preparación 53c: 3-amino-4-fluorofenol

25 Una disolución de nitrito de sodio (17,3 g) en agua (40 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de N-(5-amino-2-fluorofenil)acetamida (36,7 g), ácido sulfúrico (50 mL) y agua (270 mL) a 0-10°C. La mezcla se agitó a 0-10°C durante 20 minutos y a continuación se añadió una disolución de urea (2,0 g) en agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 20 minutos adicionales. La mezcla se añadió gota a gota a lo largo de un período 75 minutos a una disolución agitada de pentahidrato de sulfato de cobre sulfato (131 g) en agua (110 mL) a 130°C y la mezcla resultante se calentó a 130°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH de la disolución se ajustó a 14 mediante la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con agua. El pH del producto filtrado se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, 22,1 g.

30 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,95 (s ancho, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 2,9, 7,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 11,4 Hz, 1H), 8,85 (s ancho, 1H).

Preparación 53d: éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético

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

40 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,70 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 5,15 (s ancho, 2H), 6,00 (dt, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,8, 11,2 Hz, 1H).

45 EM ESI (+ve) (Método B): 200 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,5 min.

Preparación 53e: ácido 2-(2,4-difluorobencil)-3-oxopentanoico éster metílico de

5 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (3,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,15 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (3,8 g). La mezcla se templó temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos y a continuación se añadió una disolución de 1-bromometil-2,4-difluorobenceno (6,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa diluida de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno, diclorometano y acetato de etilo (4:1:0 a 0:1:0 a 0:25:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 4,5 g.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,45-2,60 (m 4H), 3,05 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 4,00 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 2H).

Preparación 53f: éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,5 g), éster metílico de ácido 2-(2,4-difluorobencil)-3-oxopentanoico (0,64 g), poli(ácido fosfórico) (2,5 mL) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de acetato de sodio. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido cremoso, 0,84 g.

20 EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2.

Preparación 53g: éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,85 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 3,7, 9,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 456 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 53h: ácido [3-(2,4-difluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

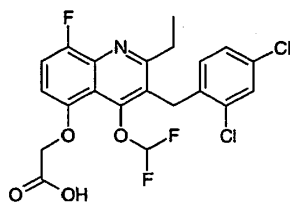
30 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,54 g), metanol (20 mL), agua (1,0 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,089 g.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,2 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,85 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,95 (dt, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9 Hz, 10,2 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 442 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 18,8 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 442 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

Ejemplo 54: ácido [3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



40 Preparación 54a: éster metílico de ácido 2-(2,4-diclorobencil)-3-oxopentanoico

Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (8,4 g) en tetrahidrofurano anhidro (180 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (0,4 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (9,8 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió una disolución de 2,4-dicloro-1-clorometilbenceno (14,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente y a continuación se agitó a esta

45

temperatura durante 6 días. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y diclorometano (1:0 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 7,0 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 1H).

Preparación 54b: éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,75 g), 2 éster metílico de ácido -(2,4-diclorobencil)-3-oxopentanoico (1,3 g), poli(ácido fosfórico) (5 mL) y dioxano (25 mL) se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, 1,7g.

EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

Preparación 54c: éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Preparación 54d: ácido [3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

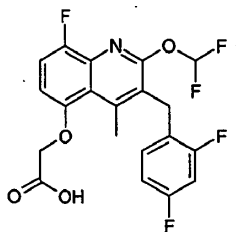
Una disolución de éster metílico de ácido [3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,17 g), metanol (6 mL), agua (0,3 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (0,15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la disolución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (1:0 a 3:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,030 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 10,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 75 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,5 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,5 min.

Ejemplo 55: ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 55a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(2,4-difluorobencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-2,4-difluorobenceno y éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico

EM ESI (-ve) (Método B): 323 (M-H) $^-$ , Tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 55b: 2-(2,4-difluorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(2,4-difluorobencil)-3-oxotiobutírico.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,20 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 4,20 (dd,  $J = 5,4, 9,4$  Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 9,40 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 338 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,1 min.

Preparación 55c: 3-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(2,4-difluorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,55 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,50 (dd,  $J = 4,4, 8,9$  Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 10,15 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 320 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

- 10 Preparación 55d: éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

- 15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,65 (dd,  $J = 4,0, 9,1$  Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J = 2,5, 8,5$  Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 11,65 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 392 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 55e: éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 20 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,65 (dd,  $J = 4,1, 9,0$  Hz, 1H), 6,95 (dt,  $J = 2,5, 8,6$  Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 11,65 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 442 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 55f: ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

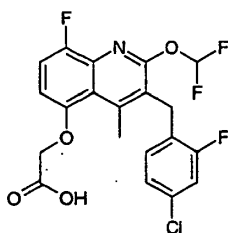
- 25 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(2,4-difluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,20 g), metanol (10 mL), agua (0,8 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (0,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,030 g.
- 30

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,90 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,90-7,00 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,500 (dd,  $J = 8,9, 9,7$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 428 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,3 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 428 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,0 min.

- 35 Ejemplo 56: ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 56a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-4-cloro-2-fluorobenceno y éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,05 (dd,  $J = 8,4, 14,0$  Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J = 6,6, 14,0$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,90 (dd,  $J = 6,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 6H).

Preparación 56b: 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

- 5 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxotiobutírico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,25 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (dd,  $J = 8,9, 10,4$  Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,10 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 3,0, 6,3$  Hz, 1H), 8,55 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 354 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 56c: 3-(4-cloro-2-fluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

- 10 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,65 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,55 (dd,  $J = 4,2, 8,8$  Hz, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H).

EM ESI (+ve) (Método B): 336 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

- 15 Preparación 56d: éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(4-cloro-2-fluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

EM ESI (+ve) (Método B): 408 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,7 min.

- 20 Preparación 56e: éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,9 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,60 (dd,  $J = 3,9, 8,8$  Hz; 1H), 6,80 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 2,1, 8,8$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 2,1, 9,7$  Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,80 (t,  $J = 73$  Hz, 1H).

- 25 EM ESI (+ve) (Método B): 458 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,6 min.

Preparación 56f: ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

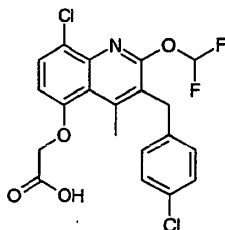
Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,094 g), tetrahidrofurano (10 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,22 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua.

- 30 El pH de esta mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,090 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,65 (dd,  $J = 3,9, 8,7$  Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd,  $J = 2,1, 9,8$  Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,80 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

- 35 EM ESI (+ve) (Método A): 444 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,1 min.

Ejemplo 57: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 57a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando éster *S-terc*-butílico de ácido 1-bromometil-4-clorobenceno y 3-oxotiobutírico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,80 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H).

5 Preparación 57b: 2-(4-clorobencil)-*N*-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-clorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-clorobencil)-3-oxotiobutírico.

EM ESI (+ve) (Método B): 352 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 57c: 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(4-clorobencil)-*N*-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,75 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,65 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,40 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 10,35 (s ancho, 1H), 10,50 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 334 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

15 Preparación 57d: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 10,65 (s ancho, 1H).

20 EM ESI (+ve) (Método B): 406 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 57e: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,35 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 456 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,8 min.

Preparación 57f: ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

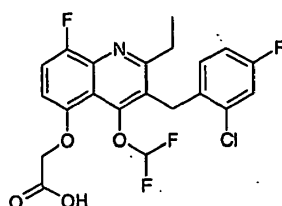
30 Una disolución de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,52 g), metanol (20 mL), agua (2,0 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de sodio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético glacial y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetonitrilo y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,41 g.

35 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,90 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 442 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,5 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 442 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,4 min.

Ejemplo 58: ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



40 Preparación 58a: éster metílico de ácido 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-oxopentanoico

5 Una suspensión de *tert*-butoxido de potasio (1,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (1,5 g). Después de agitar a 0°C durante 45 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-2-cloro-4-fluorobenceno (2,6 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 3,2 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 273 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

10 Preparación 58b: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

15 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (1,1 g), éster metílico de ácido 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-oxopentanoico (2,4 g), poli(ácido fosfórico) (5 g) y dioxano (10 mL) se calentó a 130°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título, 1,5 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 422 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 58c: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

20 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 6,1, 8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,6, 8,9 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,9 Hz, 1H).

25 EM ESI (+ve) (Método B): 472 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,5 min.

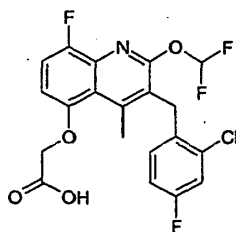
Preparación 58d: ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

30 Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (1,2 g), tetrahidrofurano (10 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 1,1 g.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 6,2, 8,7 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H).

35 EM ESI (+ve) (Método A): 458 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,5 min.

Ejemplo 59: ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 59a: éster *S-tert*-butilico de ácido 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-oxotiobutírico

40 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-2-cloro-4-fluorobenceno y éster *S-tert*-butilico de ácido 3-oxotiobutírico.

Preparación 59b: 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-tert*-butilico de ácido 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-oxotiobutírico.

EM ESI (+ve) (Método B): 354 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 59c: 3-(2-cloro-4-fluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-N-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida.

- 5 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,50 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 4,3, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 6,4, 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 10,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 336 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,3 min.

Preparación 59d: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

- 10 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 36d utilizando 3-(2-cloro-4-fluorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,55 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 4,0, 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 6,2, 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,1, 10,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 11,70 (s, 1H).

- 15 EM ESI (+ve) (Método B): 408 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 59e: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

- 20 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,8 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,60-6,65 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 72,5 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 458 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,6 min.

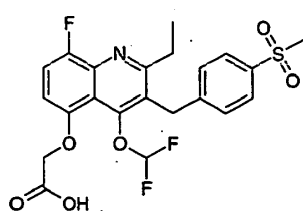
Preparación 59f: ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

- 25 Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,20 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,18 g.

- 30 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,75 (dd, J = 6,1, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 4,0, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,80 (t, J = 72 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 444 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,9 min.

Ejemplo 60: ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



- 35 Preparación 60a: éster metílico de ácido 2-(4-etanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando éster metílico de ácido 1-bromometil-4-etanosulfonilbenceno y 3-oxopentanoico.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,10 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

- 40 Preparación 60b: éster metílico de ácido [3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,90 g), éster metílico de ácido 2-(4-etanosulfonilbencil)-3-oxopentanoico (1,4 g), poli(ácido fosfórico) (10 g) y dioxano (10 mL) se calentó a 120°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 1,9 g.

5

EM ESI (+ve) (Método B): 462 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,7 min.

Preparación 60c: éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (1,9 g), *N,N*-dimetilformamida (30 mL), carbonato de potasio (1,7 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (2,2 mL) se agitó a 70°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante una columna Isolute SCX2, eluyendo con metanol y a continuación amoniaco 2,0 M en metanol produjo el compuesto del título, 0,090 g.

15

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,20 (m, 6H), 2,90 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,80 (m, 2H).

Preparación 60d: ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [4-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,080 g), metanol (2,0 mL), tetrahidrofurano (2,0 mL), agua (2,0 mL) e hidróxido de litio (0,006 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,025 g.

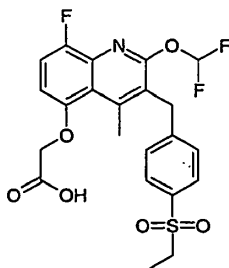
20

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,25 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 3,6, 8,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,8, 10,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

25

EM ESI (+ve) (Método A): 498 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,2 min.

Ejemplo 61: ácido [2-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético



30 Preparación 61 a: éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-etanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34a utilizando 1-bromometil-4-etanosulfonilbenceno y éster *S-terc*-butílico de ácido 3-oxotiobutírico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 3,10 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

35 Preparación 61b: 2-(4-etanosulfonilbencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34b utilizando 3-amino-4-fluorofenol y éster *S-terc*-butílico de ácido 2-(4-etanosulfonilbencil)-3-oxotiobutírico.

Preparación 61c: 3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

40 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34c utilizando 2-(4-etanosulfonilbencil)-*N*-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-3-oxobutiramida

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,20 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 4,2, 8,7 Hz, 1H), 7,20 (m; 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 10,20 (s ancho, 1H), 11,45 (s 1H).

Preparación 61d: éster metílico de ácido [3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona

5 EM ESI (+ve) (Método B): 448 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,0 min.

Preparación 61e: éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

10 Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,33 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,16 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (1,2 mL) se agitó a 70°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,10 g.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,10 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 3,9, 8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 73 Hz, 1H).

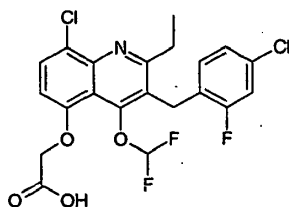
EM ESI (+ve) (Método B): 498 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,9 min.

Preparación 61f: ácido [2-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético

20 Una mezcla de éster metílico de ácido [2-difluorometoxi-3-(4-etanosulfonilbencil)-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,10 g), metanol (2,0 mL), tetrahidrofurano (2,0 mL), agua (2,5 mL) e hidróxido de litio (0,017 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,070 g.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,25 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 4,0, 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 9,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 72 Hz, 1H). EM ESI (+ve) (Método A): 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,8 min.

Ejemplo 62: ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético



30 Preparación 62a: éster metílico de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxopentanoico

35 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (1,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (75 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (1,5 g). Después de agitar a 0°C durante 45 minutos se añadió una disolución de 1-bromometil-4-cloro-2-fluorobenceno (2,6 g) en tetrahidrofurano (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:19 a 1:9 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 1,4 g.

40 EM ESI (+ve) (Método B): 273 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 62b: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

45 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (0,37 g), éster metílico de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxopentanoico (0,60 g), poli(ácido fosfórico) (3g) y dioxano (10 mL) se calentó a 120°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:4 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,082 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,85 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 1,8, 9,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

5 EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 62c: éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-quinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34e utilizando éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

10 EM ESI (+ve) (Método B): 488 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,8 min.

Preparación 62d: [ácido 8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético

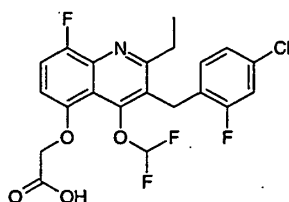
Una mezcla de éster metílico de ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-quinolin-5-iloxi]acético (0,075 g), tetrahidrofurano (2,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título, 0,057g.

15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,35 (t = J 75 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz).

20 EM ESI (+ve) (Método A): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,8 min.

Ejemplo 63: ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 63a: éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

25 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,80 g), éster metílico de ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-oxopentanoico (1,4 g), poli(ácido fosfórico) (5 g) y dioxano (10 mL) se calentó a 120°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 a 7:10 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,20 g.

30

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,08 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,65 (m 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,35 (t, J = 9,7 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método B): 424 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

35 Preparación 63b: éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético (0,20 g), N,N-dimetilformamida (3,0 mL), carbonato de potasio (0,20 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,15 mL) se agitó a 80°C durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1:4 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,071 g.

40

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H).

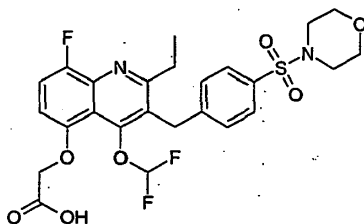
Preparación 63: ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

5 Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,071 g), tetrahidrofurano (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,064 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,3 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 3,6, 8,7, Hz, 1H), 6,90 (t, J = 75 Hz; 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 2,1, 9,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,3 Hz, 1H).

10 EM ESI (+ve) (Método A): 458 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 12,7 min.

Ejemplo 64: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético



Preparación 64a: 4-(4-bromometilbencenosulfonil)morfolina

15 Una disolución de cloruro de 4-bromometilbencenosulfonilo (0,81 g) en éter dietílico anhidro (5,0 mL) a  $-10^\circ\text{C}$  se trató con una disolución de morfolina (0,26 mL) y trietilamina (0,46 mL) en éter dietílico anhidro (5,0 mL). La mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y a continuación se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,53 g.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,95 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Preparación 64b: éster metílico de ácido 2-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]-3-oxopentanoico

25 Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (0,26 g) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (0,25 mL). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 45 minutos y a continuación se añadió una disolución de 4-(4-bromometilbencenosulfonil)morfolina (0,53 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y a continuación se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,41 g.

30 EM ESI (+ve) (Método B): 370 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,2 min.

35 Preparación 64c: éster metílico de ácido {2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético

40 Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,22 g), éster metílico de ácido 2-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]-3-oxopentanoico (0,41 g), poli(ácido fosfórico) (1 g) y dioxano (20 mL) se calentó a  $130^\circ\text{C}$  durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo, diclorometano y metanol (1:4:0 a 1:1:0 a 0:9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,14 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,70 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 11,10 (s ancho, 1H).

45 Preparación 64d: éster metílico de ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético



Una mezcla de éster metílico de ácido {2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonyl)benzil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético (0,14 g), N,N-dimetilformamida (3,0 mL), carbonato de potasio (0,12 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,15 mL) se agitó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,092 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,90 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 3,7, 8,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,7, 9,6 Hz, 1H), 7,65 (J = 8,3 Hz, 2H).

Preparación 64e: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonyl)benzil]quinolin-5-iloxi}acético

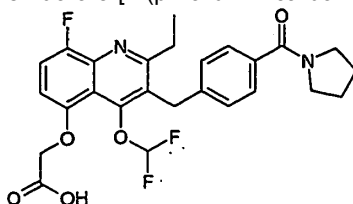
Una mezcla de éster metílico de ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonyl)benzil]quinolin-5-iloxi}acético (0,16 g), tetrahydrofurano (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,32 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con una mezcla de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título, 0,083 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,15 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,80 (m, 6H), 3,60 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 3,7 Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,9, 10,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

EM ESI (+ve) (Método A): 555 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,0 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 555 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,5 min.

Ejemplo 65: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)benzil]quinolin-5-iloxi}acético



Preparación 65a: (4-clorometilfenil)pirrolidin-1-ilmetanona

Una disolución de cloruro de 4-clorometilbenzoilo (5,0 g) y pirrolidina (2,2 mL) en diclorometano (30 mL) a 0°C se trató con etilodisopropilamina (5,2 mL). La mezcla resultante se templó temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y a continuación se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 6,0 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85-2,00 (m, 4H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Preparación 65b: éster metílico de ácido 3-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)benzilo]pentanoico

Una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (1,4 g) en tetrahydrofurano anhidro (40 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *tert*-butanol (1,0 mL) y éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (1,3 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y a continuación se añadió una disolución de (4-clorometilfenil)pirrolidin-1-ilmetanona (2,0 g) en tetrahydrofurano (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahydrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 1,1 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 318 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,0 min.

Preparación 65c: éster metílico de ácido {2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)benzil]-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético (0,39 g), éster metílico de ácido 3-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]pentanoico (1,0 g), poli(ácido fosfórico) (2 g) y dioxano (20 mL) se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,25 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 467 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,7 min.

Preparación 65d: éster metílico de ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético

Una mezcla de éster metílico de ácido {2-etil-8-fluoro-4-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético (0,25 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,22 g) y éster clorodifluorometílico de ácido acético (0,28 mL) se agitó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 0,14 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

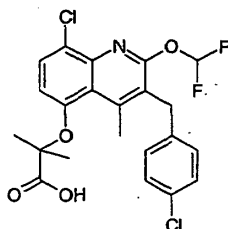
Preparación 65e: ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético

Una mezcla de éster metílico de ácido {4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético (0,14 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (0,55 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título, 0,11 g.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,85 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 10,1 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 503 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 9,4 min.

Ejemplo 66: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico



Preparación 66a: éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico

Una mezcla de 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,14 g), *N,N*-dimetilformamida (10 mL), hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,020 g) y éster metílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico (0,11 g) se agitó a 100°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,056 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 434 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 66b: éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 5,0 min.

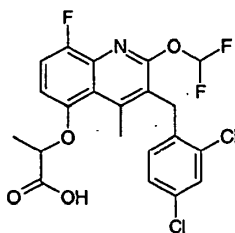
Preparación 66c: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico

5 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]-2-metilpropiónico (0,030 g), tetrahidrofurano (2,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,027 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,75 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 73 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 470 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,7 min.

10 Ejemplo 67: ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico



Preparación 67a: éster metílico de ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico

15 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona y éster metílico de ácido 2-bromopropiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 67b: éster metílico de ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

20 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 488 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 5,0 min.

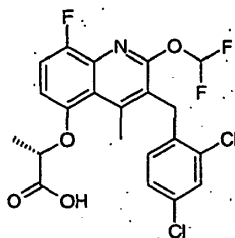
Preparación 67c: ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

25 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico (0,15 g), metanol (5,0 mL), agua (0,2 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,090 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aciduló mediante la adición de ácido acético glacial y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y una mezcla de agua y metanol (1:1 en volumen) y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,13 g.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,95 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 10 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 72 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 14,0 min.

Ejemplo 68: ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico



35 Preparación 68a: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico

Una mezcla de 3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,40 g), *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL), carbonato de potasio (0,17 g) y éster metílico de ácido (R)-2-cloropropiónico (0,15 g) se agitó a 40°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno, diclorometano y acetato de etilo (1:1:0 a 0:1:0 a 0:10:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 0,21 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 68b: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 488 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 5,0 min.

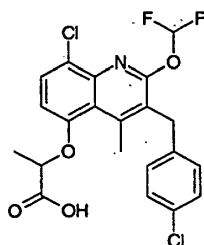
Preparación 68c: ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

Una mezcla de éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico (0,070 g), metanol (3,0 mL), agua (0,1 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,060 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido acético glacial y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,067 g.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,65 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 9,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 72Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 474 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 14,0 min.

Ejemplo 69: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico



Preparación 69a: éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 34d utilizando 8-cloro-3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona y éster metílico de ácido 2-bromopropiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 420 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

Preparación 69b: éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 470 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,8 min.

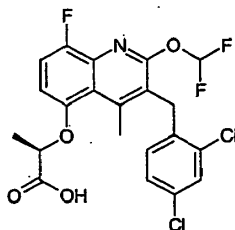
Preparación 69c: ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

Una mezcla de éster metílico de ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico (0,22 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se aciduló mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio, se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,20 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,60 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,10 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,90 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 456 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 13,8 min.

Ejemplo 70: ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico



5 Preparación 70a: éster metílico de ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico

10 Una mezcla de 3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-5-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona (0,30 g), *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL), carbonato de potasio (0,13 g) y éster metílico de ácido (S)-2-cloropropiónico (0,11 g) se agitó a 45°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 6:4 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón pálido, 0,17 g.

15 EM ESI (+ve) (Método B): 438 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,2 min.

Preparación 70b: éster metílico de ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-8-fluoro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

20 EM ESI (+ve) (Método B): 488 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,9 min.

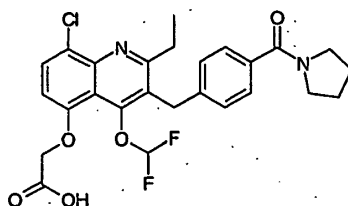
Preparación 70c: ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico

25 Una mezcla de éster metílico de ácido (R)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico (0,054 g), metanol (2,0 mL), agua (0,1 mL) y una disolución acuosa 5,0 M de hidróxido de litio (0,044 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido acético glacial, se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,048 g.

30 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,50 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,85 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 4,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 2,1, 8,4$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 9,0, 9,7$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,75 (t,  $J = 72$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 474 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 14,4 min.

Ejemplo 71: ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético



35 Preparación 70a: éster metílico de ácido {8-cloro-2-etil-4-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-amino-4-clorofenoxi)acético (1,0 g), éster metílico de ácido 3-oxo-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]pentanoico (1,9 g), poli(ácido fosfórico) (6,0 g) y dioxano (20 mL) se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetato de etilo y metanol (9:1:0 a 0:9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,079 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 483 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,0 min.

- 5 Preparación 70b: éster metílico de ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético

Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido {8-cloro-2-etil-4-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 533 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,1 min.

- 10 Preparación 70c: ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético

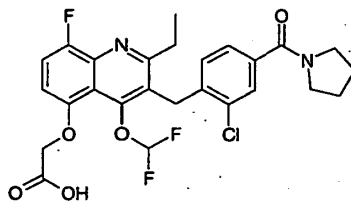
Una mezcla de éster metílico de ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi}acético (0,037 g), tetrahidrofurano (3,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, se aciduló mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,034 g.

- 15

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,40 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 519 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 11,1 min.

- 20 Ejemplo 72: ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}acético



Preparación 72a: 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo

- 25 Una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (4,8 g), *N*-bromosuccinimida (5,5 g), peróxido de dibenzoilo (0,43 g) y tetracloruro de carbono (30 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con diclorometano. El producto filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 19:1 en volumen) produjo el compuesto del título, 4,1 g.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,55 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,70 (m, 1H).

- 30 Preparación 72b: ácido 4-bromometil-3-clorobenzoico

- 35 Una mezcla de 4-bromometil-3-clorobenzonitrilo (0,24g) y una disolución de bromuro de hidrógeno (48% en peso en agua, 3,0 mL) se calentó durante la noche en un vial sellado a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se extrajeron con una disolución acuosa diluida de carbonato de potasio y los extractos acuosos combinados se acidularon mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y a continuación se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,10g.

EM ESI (+ve) (Método B): 250 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

Preparación 72c: (4-bromometil-3-clorofenil)pirrolidin-1-ilmetanona

- 40 Una mezcla de ácido 4-bromometil-3-clorobenzoico (0,090 g) y cloruro de tionilo (3,0 mL) se calentó a 85°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida: El residuo se disolvió en diclorometano y la disolución resultante se enfrió a 0°C y a continuación se trató con *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de pirrolidina (0,030 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, se diluyó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

- 45

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 0,070 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,90 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,40 (dd,  $J = 1,6, 7,8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H).

5 Preparación 72d: éster etílico de ácido 2-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-3-oxopentanoico

Una disolución de éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (14 mL) en 1,2-dimetoxietano (25 mL) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite, 3,7 g) en 1,2-dimetoxietano (250 mL) y *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió una disolución de (4-bromometil-3-clorofenil)pirrolidin-1-imetazona (9,7 g) en 1,2-dimetoxietano (25 mL) y la mezcla resultante se templó temperatura ambiente y a continuación se agitó a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con éter dietílico y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 1,8 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 266 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,4 min.

Preparación 72e: éster metílico de ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético

20 El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65c utilizando éster etílico de ácido 2-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-3-oxopentanoico y éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 501 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,9min.

Preparación 72f: éster metílico de ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}acético

25 Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi}acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 551 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,5 min.

Preparación 72g: ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}acético

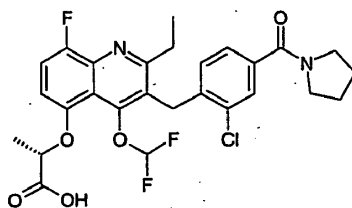
30 Una mezcla de éster metílico de ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}acético (0,26 g), tetrahidrofurano (5,0 mL), agua (5,0 mL) e hidróxido de litio (0,040 g) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se lavó con acetato de etilo y la fase acuosa se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa, utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,13 g.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,80 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,50 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 3,7, 8,8$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 1,7, 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,0, 10$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 537 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,1 min.

40 EM ESI (+ve) (Método B): 537 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,6 min.

Ejemplo 73: ácido (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}propiónico



45 Preparación 73a: éster metílico de ácido (S)-2-{3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65c utilizando éster etílico de ácido 2-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-3-oxopentanoico y éster metílico de ácido (S)-2-(3-amino-4-fluorofenoxi)propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 515 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,2 min.

- 5 Preparación 73b: éster metílico de ácido (S)-2-[3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido (S)-2-[3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 565 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

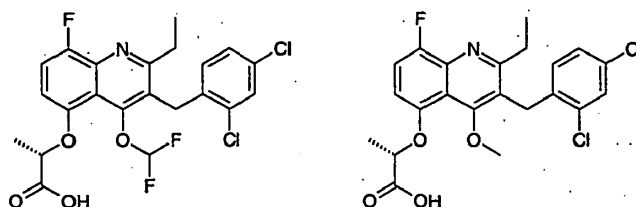
- 10 Preparación 73c: ácido (S)-2-[3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

Una mezcla de éster metílico de ácido (S)-2-[3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico (0,75 g), tetrahidrofurano (20 mL), agua (20 mL) e hidróxido de litio (0,11 g) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se lavó con acetato de etilo y la fase acuosa se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en una columna C-18, eluyendo con una mezcla de agua y metanol (4:1 a 0:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,20 g.

- 15 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,85-1,95 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,10 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 3,6, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 70, 81 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 10Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,6 min.

- 25 Ejemplo 74 y 75: ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico y ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico



Preparación 74a y 75a: éster metílico de ácido (S)-2-(3-amino-4-fluorofenoxi)propiónico

- 30 Una disolución de 3-amino-4-fluorofenol (4,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite, 1,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (35 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y a continuación se añadió en una porción éster metílico de ácido (R)-2-cloropropiónico (4,0 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se trató con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 3:2 en volumen) para producir la mezcla de compuestos del título en forma de un aceite de color dorado, 2,5 g.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,65 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,15 (dt, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 3,0, 7,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 10,6 Hz, 1H).

- 40 Preparación 74b y 75b: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65c utilizando éster metílico de ácido (S)-2-(3-amino-4-fluorofenoxi)propiónico y éster metílico de ácido 2-(2,4-diclorobencil)-3-oxopentanoico.

EM ESI (+ve) (Método B): 452 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

- 45 Preparación 74b y 75b: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico y éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico



Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

EM ESI (+ve) (Método B): 502 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,5 min.

5 éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico

EM ESI (+ve) (Método B): 466 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4,3 min.

Preparación 74c y 75c: ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico y ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico

10 Una mezcla de éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico y éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico (0,58 g), metanol (10 mL), agua (0,8 mL) y 5,0 M una disolución acuosa de hidróxido de litio (0,40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se aciduló mediante la adición de ácido acético glacial y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en una columna C-18, eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo (4:1 a 0:1 en volumen) produjo ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico en forma de un sólido de color blanco, 0,23 y ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico en forma de un sólido de color blanco, 0,035 g.

ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

20 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 4,20 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3,8, 9,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 10,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 66, 86 Hz, 1H).

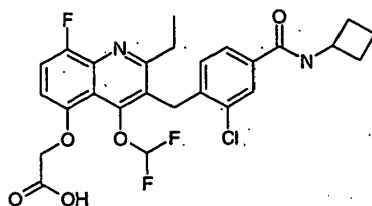
EM ESI (+ve) (Método A): 488 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 14,1 min.

ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-etil-8-fluoro-4-metoxiquinolin-5-iloxi]propiónico

25 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 11 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 452 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 12,7 min.

Ejemplo 76: ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético



Preparación 76a: 4-bromometil-3-cloro-N-ciclobutilbenzamida

30 Una mezcla de ácido 4-bromometil-3-clorobenzoico (1,4 g) y cloruro de tionilo (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C y a continuación se trató gota a gota con una mezcla de N,N-diisopropiletilamina (1,1 mL) y ciclobutilamina (0,48 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, 0,070 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 303 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,4 min.

40 Preparación 76b: éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-3-oxopentanoico

Una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (0,34 g) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) a 0°C se trató con una mezcla de *terc*-butanol (1,0 mL) y éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (0,38 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos y a continuación se añadió una disolución de 4-bromometil-3-cloro-N-ciclobutilbenzamida (0,67 g) en tetrahidrofurano (5,0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente, se diluyó con agua y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:5 en volumen) para proporcionar el compuesto del título, 0,44 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 366 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,7 min.

Preparación 76c: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65c utilizando éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-3-oxopentanoico y éster metílico de ácido (3-amino-4-fluorofenoxi)acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 76d: éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]acético.

EM ESI (+ve) (Método B): 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,6 min.

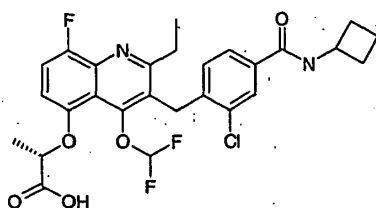
Preparación 76e: ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético (0,23 g), tetrahidrofurano (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (1,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se aciduló mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en una columna C-18, eluyendo con una mezcla de agua y metanol produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 0,13 g.

RMN <sup>1</sup>H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,70 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,35 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 3,8, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,0, 10 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H),

EM ESI (+ve) (Método A): 537 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 10,9 min.

Ejemplo 77: ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico



Preparación 77a: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método de Preparación 65c utilizando éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-3-oxopentanoico y éster metílico de ácido (S)-2-(3-amino-4-fluorofenoxi)propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 515 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2,9 min.

Preparación 77b: éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

Los compuestos del título se prepararon mediante el Método de Preparación 65d utilizando éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-2-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-5-iloxi]propiónico.

EM ESI (+ve) (Método B): 565 (M+H)<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3,8 min.

Preparación 77c: ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico

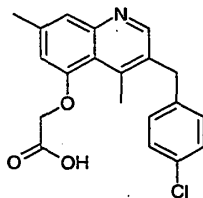
Una mezcla de éster metílico de ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-ilo]propiónico (0,18 g), tetrahidrofurano (5,0 mL) y una disolución acuosa 1,0 M de hidróxido de litio (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se aciduló mediante la adición de dihidrogenofosfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en una columna C-18, eluyendo con una mezcla de agua y metanol (9:1 a 0:1 en volumen) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,13 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,40 (m, 3H), 5,10 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 3,4, 9,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 10 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 551 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 10,9 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 551 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 3,9 min.

Ejemplo 78: ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético



Preparación 78a: 2-cloro-3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ol

Una disolución de 3-(4-clorobencil)-5-hidroxi-4,7-dimetil-1H-quinolin-2-ona (1,8 g) en oxocloruro de fósforo (9,0 mL) se calentó a 180°C en un reactor de microondas durante 15 minutos. La disolución se vertió sobre una mezcla de hielo y agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título, 2,3 g.

Preparación 78b: éster metílico de ácido [2-cloro-3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético

Una mezcla de 2-cloro-3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ol (1,7 g), *N,N*-dimetilformamida (25 mL), carbonato de potasio (2,1 g) y éster metílico de ácido bromoacético (1,1 g) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título, 0,53 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 404 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 4,4 min.

Preparación 78c: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético

Una mezcla de éster metílico de ácido [2-cloro-3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético (0,20 g), paladio (10% en peso sobre carbón activado, 0,020 g), etanol (7,0 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (1,5 mL) se agitó a 40°C durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Hyflo, se lavó con etanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,18 g.

EM ESI (+ve) (Método B): 370 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,8 min.

Preparación 78d: ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético

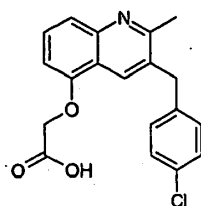
Una mezcla de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-4,7-dimetilquinolin-5-ilo]acético (1,8 g), tetrahidrofurano y trimetilsilanolato de potasio (0,19 g) se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, utilizando un gradiente a lo largo de 30 minutos de acetonitrilo en agua (35 % a 95 % modificador orgánico) para proporcionar el compuesto del título, 0,015 g.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,40 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 13,00 (s ancho, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 356 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 7,3 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 356 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,3 min.

Ejemplo 79: [3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-ilo]acético ácido



Preparación 79a: éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

5 Una mezcla de éster metílico de ácido [4,8-dicloro-3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,13 g), paladio (5% en peso sobre carbón activado, 0,010 g), etanol (5,0 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con etanol y agua y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 0,11 g.

Preparación 79b: ácido [3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético

10 Una disolución de éster metílico de ácido [3-(4-clorobencil)-2-metilquinolin-5-iloxi]acético (0,11 g), etanol (6,0 mL), agua (2,0 mL) y una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El etanol se eliminó a presión reducida y el pH del residuo se ajustó a 4 mediante la adición de ácido acético glacial. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y la purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando un gradiente a lo largo de 37 minutos de acetonitrilo en agua (20 % a 95 % de modificador orgánico) produjo el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo, 0,028 mg.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,70 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

EM ESI (+ve) (Método A): 342 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 6,9 min.

EM ESI (+ve) (Método B): 342 (M+H) $^+$ , Tiempo de retención 2,2 min.

20 Métodos biológicos

Los compuestos de la invención de fórmula [1] se sometieron a ensayo utilizando los siguientes métodos de ensayo biológico para determinar su capacidad para desplazar PGD $_2$  del receptor CRTH2 y para determinar su capacidad para suscitar antagonismo sobre los efectos funcionales de PGD $_2$  en el receptor CRTH2 en un sistema de células completas.

25 Análisis de unión a radioligandos

30 El análisis de unión al receptor se realiza a un volumen final de 200  $\mu\text{L}$  de tampón de unión [BES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, cloruro de manganeso 10 mM, BSA al 0,01%] y [ $^3\text{H}$ ]-PGD $_2$  1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd). Los ligandos se añaden en tampón de análisis que contiene una cantidad constante de DMSO (1% en volumen). La unión total se determina utilizando 1% en volumen de DMSO en tampón de análisis y se determina la unión no específica utilizando 10  $\mu\text{M}$  de PGD $_2$  no marcada (Sigma). Se incuban membranas de células de riñón embrionario humano (HEK) (3,5  $\mu\text{g}$ ) que expresan el receptor CRTH2 con 1,5 mg de cuentas de SPA de aglutinina de germen de trigo y [ $^3\text{H}$ ]-PGD $_2$  1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd) y la mezcla se incubó durante 3 horas a la temperatura ambiente. La [ $^3\text{H}$ ]-PGD $_2$  unida se detecta utilizando un contador de centelleo líquido Microbeta TRILUX (Perkin Elmer). El valor de la  $\text{CI}_{50}$  del compuesto se determina utilizando una curva dosis-respuesta de 6 puntos por duplicado con una dilución en serie del compuesto semi-log. Los cálculos de la  $\text{CI}_{50}$  se realizan utilizando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se utiliza para determinar un valor de  $\text{K}_i$  para el compuesto de ensayo utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los compuestos de la invención que han sido sometidos a ensayo en el análisis de unión se ilustran más abajo en la siguiente Tabla.

Ejemplo	
1	+++
2	+++
3	+++

ES 2 399 061 T3

Ejemplo	
4	++
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	++
14	+
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	++
29	+++

ES 2 399 061 T3

Ejemplo	
30	+++
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++

ES 2 399 061 T3

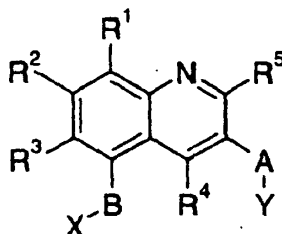
Ejemplo	
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+
79	+
Clave: "+++" CRTH2 Ki < 100nM; "++" Ki < 1µM; "+" Ki < 10µM	

- 5 Se siembran células CHO-K1 estables que expresan simultáneamente el receptor CRTH2 y la proteína G G $\alpha$ 16 (40.000 células por pocillo en un volumen de cultivo en placa de 75  $\mu$ L en F-12 Hams con un suplemento de suero bovino fetal al 1%) en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno 24 horas antes del análisis. Las células se cargan después con un colorante del kit sensible al calcio para el lector de placa con formación de imágenes de fluorescencia (FLIPR) (Calcium 3 kit, Molecular Devices Ltd) que contiene una concentración final 5 mM de probenecida y se incuban a 37°C durante 1 hora en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>. La emisión de fluorescencia causada por la movilización del calcio intracelular lograda por PGD<sub>2</sub> en el receptor CRTH2 se determina con un fluorímetro de barrido de sobremesa FLEXstation y una estación de trabajo de transferencia de fluido integrada (Molecular Devices Ltd.).
- 10 Para detectar los antagonistas y determinar la CI<sub>50</sub> del compuesto, los compuestos se pre-incubaban a concentraciones variables con las células cargadas durante 15 minutos a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, antes de la adición del agonista a su valor CE<sub>80</sub>. Los compuestos y el agonista se añaden en solución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 20 mM y BSA al 0,1%). Los valores de la respuesta fraccionada para cada pocillo se calculan restando la respuesta basal de la respuesta pico. Los resultados se calculan como la media de los pocillos por triplicado utilizando Excel y XLfit (Microsoft).
- 15 Como ilustración, se demostró que los siguientes compuestos tenían CI<sub>50</sub> de <1  $\mu$ M en este análisis: 20, 42; y los siguientes compuestos tenían CI<sub>50</sub> < 100 nM en este análisis: 12, 18.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula [1] o una de sus sales, N-óxidos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables:



[1]

en la que:

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, ciclopropilo, halo,  $-S(O)_nR^8$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)R^6$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  o un grupo  $-OR^9$ ;
- en donde cada  $R^6$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;
- 10  $R^7$ ,  $R^8$  son independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, cicloalquilo, cicloalquil-(alquil  $C_1-C_6$ )-, arilo, heteroarilo o hidrógeno;
- $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  totalmente o parcialmente fluorado, cicloalquilo, cicloalquil-(alquil  $C_1-C_6$ )-, o un grupo  $-SO_2R^9$ ;
- 15 A es  $-CHR^{10}$ -,  $-C(O)$ -,  $-S(O)_n$ -,  $-O$ -, o  $-NR^{10}$ - en donde n es un número entero de 0-2 y  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  totalmente o parcialmente fluorado;
- B es un radical divalente seleccionado entre  $-CH_2$ -,  $-CH_2CH_2$ -,  $-CHR^{11}$ -,  $-CR^{11}R^{12}$ -,  $-CH_2CHR^{11}$ - en cualquier orientación,  $-CH_2CR^{11}R^{12}$ - en cualquier orientación,  $-CHR^{11}CHR^{12}$ - en cualquier orientación,  $-(CR^{11}R^{12})_p-Z$ - en donde Z está unido al anillo que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , y  $-OCH(CH_3)$ - o  $-OCH_2$ - en donde el átomo de O está unido al anillo que porta  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , en donde
- 20  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_3$ , ciclopropilo, o alquilo  $C_1-C_3$  totalmente o parcialmente fluorado;
- $R^{12}$  es metilo o metilo totalmente o parcialmente fluorado;
- p es independientemente 1 o 2; y
- Z es  $-O$ -,  $-NH$ -, o  $-S(O)_n$ -, en donde n es un número entero de 0-2;
- 25 X es un ácido carboxílico, tetrazol, 3-hidroxiisoxazol, ácido hidroxámico, fosfinato, fosfonato, fosfonamida, o un grupo ácido sulfónico, o un grupo de fórmula  $C(=O)NHSO_2R^6$  o  $SO_2NHC(=O)R^6$ ; e
- Y es un grupo arilo, heteroarilo, arilo fusionado a heterocicloalquilo, heteroarilo fusionado a cicloalquilo, heteroarilo fusionado a heterocicloalquilo o arilo fusionado a cicloalquilo;
- para su uso en el tratamiento de una afección
- 30 seleccionada entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis, fibrosis quística, enfisema, rinitis, psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y síndrome del intestino irritable.
2. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es flúor o cloro.
3. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $R^2$  es hidrógeno, cloro o metilo.
- 35 4. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^3$  es hidrógeno.

5. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>4</sup> es metilo, etilo, metoxi o difluorometoxi.
6. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi o ciano.
- 5 7. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A es -CH<sub>2</sub>-, -O-, o -S(O)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1 o 2.
8. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde B es -CH<sub>2</sub>-, -OCH(CH<sub>3</sub>)- o -OCH<sub>2</sub>- en donde el oxígeno está unido al anillo que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>.
- 10 9. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es -CO<sub>2</sub>H.
10. Un compuesto para su uso como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-etanosulfonilfenilo, 4-(morfolino-4-sulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metanosulfonilfenilo, 2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo o 2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilo.
- 15 11. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con independencia de su uso, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no son simultáneamente hidrógeno.
12. Un compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 11, en donde R<sup>1</sup> es flúor o cloro; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno; R<sup>4</sup> es metilo, etilo, metoxi o difluorometoxi; R<sup>5</sup> es metilo, etilo, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi o ciano; A es -CH<sub>2</sub>-, -O- o -S(O)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1 o 2; B es -CH<sub>2</sub>-, -OCH(CH<sub>3</sub>)- o -OCH<sub>2</sub>- en donde el oxígeno está unido al anillo que porta R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; X es -CO<sub>2</sub>H; e Y es 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-etanosulfonilfenilo, 4-(morfolino-4-sulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-metanosulfonilfenilo, 2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilo o 2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilo.
- 20 13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 ácido [3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-(4-fluorobencil)quinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [3-(2,4-difluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,  
 30 ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [3-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [8-cloro-3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético,  
 35 ácido [3-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(morfolino-4-sulfonil)bencil]quinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido [4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]quinolin-5-iloxi]acético,  
 ácido 2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico,  
 ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-2-difluorometoxi-8-fluoro-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico,  
 40 ácido 2-[8-cloro-3-(4-clorobencil)-2-difluorometoxi-4-metilquinolin-5-iloxi]propiónico,  
 ácido {8-cloro-4-difluorometoxi-2-etil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-quinolin-5-iloxi}acético,  
 ácido {3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi}acético,  
 ácido (S)-2-[3-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil]-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico,

ácido (S)-2-[3-(2,4-diclorobencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico,

ácido [3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]acético,

ácido (S)-2-[3-(2-cloro-4-ciclobutilcarbamoilbencil)-4-difluorometoxi-2-etil-8-fluoroquinolin-5-iloxi]propiónico,

y sus sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 14. Un compuesto que es ácido [8-cloro-3-(4-clorobencil)-4-difluorometoxi-2-etilquinolin-5-iloxi]acético o una de sus sales, N-óxidos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables .
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Un compuesto como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, para su uso como se ha definido en la reivindicación 1.