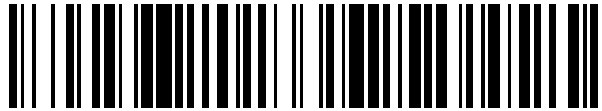


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 674**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011 E 11760129 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2549872**

54 Título: **Antagonistas de TRPV4**

30 Prioridad:

**23.03.2010 US 316432 P**

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

**29.02.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centreville  
Road, Suite 400  
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL A.;  
CHEUNG, MUI;  
EIDAM, HILARY S.;  
FOX, RYAN M.;  
HILFIKER, MARK A.;  
MANAS, ERIC S. y  
YE, GUOSEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 561 674 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas de TRPV4

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a análogos de quinolina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como antagonistas de TRPV4.

**Antecedentes de la invención**

10 TRPV4 es un miembro de la superfamilia de Potencial de Receptor Transitorio (TRP) de canales catiónicos y se activa por calor, demostrando actividad espontánea a 528 temperaturas (Guler *et al.*, 2002. J Neurosci 22: 6408-6414). De forma coherente con su propiedad de activación polimodal TRPV4 también se activa por hipotonicidad y tensión/presión celular física (Strotmann *et al.*, 2000. Nat Cell Biol 2: 695-702), mediante un mecanismo que implica la activación fosfolipasa A2, ácido araquidónico y generación de ácido epoxieicosatrienoico (Vriens *et al.*, 2004. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 396-401). Además, entre otros mecanismos propuestos, la actividad tirosina quinasa también puede regular TRPV4 (Wegierski *et al.*, 2009. J. Biol. Chem. 284: 2923-33).

15 La insuficiencia cardíaca da como resultado capacidad reducida del ventrículo izquierdo para bombear sangre en la circulación periférica como se indica por una fracción de eyección reducida y/o dilatación ventricular izquierda. Esto aumenta la presión diastólica terminal del ventrículo izquierdo dando como resultado presiones sanguíneas pulmonares potenciadas. Esto pone en riesgo la barrera del tabique, que separa el ambiente acuoso circulatorio y los espacios aéreos alveolares del pulmón. El aumento de la presión pulmonar da como resultado el flujo de fluido de la circulación pulmonar al espacio alveolar, dando como resultado edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

20 TRPV4 se expresa en el pulmón (Delany *et al.*, 2001 Physiol. Genomics 4: 165-174) y se ha mostrado que media en la entrada de Ca<sup>2+</sup> en células endoteliales aisladas y en pulmones intactos (Jian *et al.*, 2009 Am J Respir Cell Mol Biol 38: 386-92). Las células endoteliales son responsables de formar los vasos capilares que median en el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y contribuyen a la barrera del tabique en el pulmón. La activación de canales TRPV4 da como resultado contracción de células endoteliales en cultivo y colapso cardiovascular *in vivo* (Willette *et al.*, 2008 J Pharmacol Exp Ther 325: 466-74), al menos debido parcialmente a la filtración potenciada en la barrera del tabique que provoca edema pulmonar y hemorragia (Alvarez *et al.*, 2006. Circ Res 99: 988-95). De hecho la filtración en la barrera del tabique aumenta en respuesta a presiones vascular y/o de las vías respiratorias aumentadas y esta respuesta depende de la actividad de los canales de TRPV4 (Jian *et al.*, 2008 Am J Respir Cell Mol Biol 38: 386-92). En general esto sugiere un beneficio clínico de la inhibición de la función de TRPV4 en el tratamiento de congestión pulmonar asociada con insuficiencia cardíaca.

35 Se ha sugerido un beneficio adicional en la inhibición de la función de TRPV4 en patologías basadas en el pulmón que presentan síntomas que incluyen edema/congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelación pulmonar y/o reactividad a las vías respiratorias alterada. Se ha identificado recientemente una conexión genética entre TRPV4 y el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) (Zhu *et al.*, 2009. Hum Mol Genetics, 18: 2053-62) que sugiere la eficacia potencial para la modulación de TRPV4 en el tratamiento de EPOC con o sin enfisema coincidente. La actividad de TRPV4 potenciada también es un impulsor clave en la lesión pulmonar inducida por ventilador (Hamanaka *et al.*, 2007. Am J Physiol 293: L923-32) y se ha sugerido que la activación de TRPV4 puede subyacer en patologías implicadas en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar y asma (Liedtke y Simon, 2004. Am J Physiol 287: 269-71). Un beneficio clínico potencial para bloqueadores de TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como rinitis alérgica y no alérgica también se ve apoyado (Bhargave *et al.*, 2008. Am J Rhinol 22:7-12).

45 Además, los canales de TRPV4 se han implicado recientemente en la función de la vejiga urinaria (Thorneloe *et al.*, 2008. J Pharmacol Exp Ther 326 : 432-42) y probablemente proporcionen un beneficio terapéutico para afecciones de sobreactividad de la vejiga, caracterizadas por una mayor necesidad de orinar y una potenciación de la frecuencia de micción. Estos datos sugieren un efecto clínicamente beneficioso de la inhibición del TRPV4, localizado en múltiples tipos celulares, en la función de la vejiga urinaria, que probablemente sea eficaz en trastornos de la vejiga tales como vejiga hiperactiva, cistitis intersticial y síndrome de vejiga dolorosa.

50 Además, en años recientes se ha implicado al TRPV4 en varios otros procesos fisiológicos/patofisiológicos en los que los antagonistas de TRPV4 probablemente proporcionen beneficio clínico significativo. Estos incluyen diversos aspectos del dolor (Todaka *et al.*, 2004. J Biol Chem 279: 35133-35138; Grant *et al.*, 2007. J Physiol 578: 715-733; Alessandri-Haber *et al.*, 2006. J Neurosci 26: 3864-3874), trastornos neuronales motores genéticos (Auer-Grumbach *et al.*, 2009. Nat Genet. PMID: 20037588; Deng *et al.*, 2009. Nat Genet PMID: 20037587; Landouré *et al.*, 2009. Nat Genet PMID: 20037586), enfermedad cardiovascular (Earley *et al.*, 2005. Circ Res 97: 1270-9; Yang *et al.*, 2006. Am. J Physiol. 290:L1267-L1276), y trastornos relacionados con el hueso; incluyendo osteoartritis (Muramatsu *et al.*, 2007. J. Biol. Chem. 282: 32158-67), mutaciones de ganancia de función genética (Krakow *et al.*, 2009. Am J Hum Genet 84: 307-15; Rock *et al.*, 2008 Nat Genet 40: 999-1003) y diferenciación de osteoclastos (Masuyama *et al.* 2008. Cell Metab 8: 257-65).

**Sumario de la invención**

En un aspecto la presente invención proporciona análogos de quinolina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso como antagonistas de TRPV4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas con el desequilibrio de TRPV4.

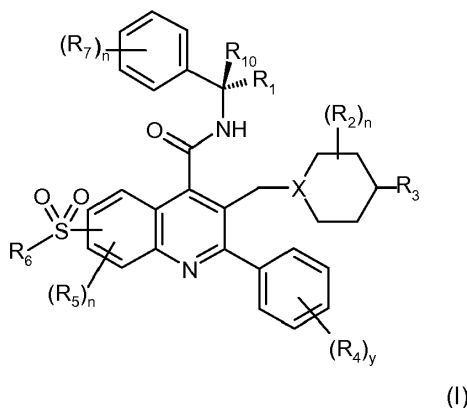
10 En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de fluidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por alta altitud, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuronales motores, trastornos de ganancia de función genética, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, 15 colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad, incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y pinchazos intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.

20 El antagonista de TRPV4 puede administrarse solo o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes que se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores de receptores de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueadores beta, antagonistas de aldosterona, inotropos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, anti-histamínicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles no selectivos de  $\beta$ -adrenoceptor y  $\alpha_1$ -adrenoceptor, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

25 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de los mismos.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



30 en donde:

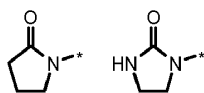
$R_1$  es independientemente H,  $CF_3$ , o Me;

$R_2$  es independientemente OH, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CH_2OH$ , F,  $CH_2$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$  o  $CF_2H$ ;

$R_3$  es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos  $R_8$ ;

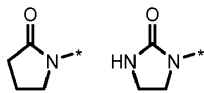
35 o  $R_3$  es  $N$ (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, en donde alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sin sustituir o sustituido con OH o  $-OCH_3$ ;

$R_4$  es  $CF_3$ , halo, OMe o alquilo  $C_{1-3}$ ;



R<sub>5</sub> es , halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN, OR<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub> ;

en donde el



5 , pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo o pirimidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos halo, OH, OR<sub>6</sub> o R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo u OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>9</sub> es independientemente pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

10 R<sub>10</sub> es independientemente H, CF<sub>3</sub> o Me;

n es independientemente 0, 1 o 2;

X es N o C;

y es 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 "Alquilo" hace referencia a una cadena de hidrocarburo saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 miembros de átomos. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo, (n-propilo e isopropilo) y butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo).

20 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros de átomos. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopenteno, ciclohexilo y ciclohexenilo.

25 Cuando se usan en la presente memoria, los términos "halógeno" y "halo" significan flúor, cloro, bromo y yodo, y flúor, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

30 "Sustituido" con respecto a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo están reemplazados por un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definido. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimente espontáneamente ninguna transformación, tal como por redistribución, ciclación o eliminación, y que sea lo suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté según la valencia permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u

35 opcionalmente sustituido.

40 Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de los mismos.

Como se emplea en esta memoria, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

45

El experto en la materia apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos según la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y, por tanto, pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos de tales bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; y b) aminas primarias, secundarias, y terciarias, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos según la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido oleico, ácido láurico y similares.

20 Como se emplea en esta memoria, la expresión "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos según la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos cristalinos, en donde se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como, pero no se limitan a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en donde el disolvente que se incorpora en la red cristalina es el agua, se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también las composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

30 El experto en la materia apreciará, además, que determinados compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen normalmente como "polimorfos." Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, en la disposición geométrica y en otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran normalmente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la materia apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en determinadas condiciones, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

45 También se describen compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I.

50 Se describen los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos, tales como 3H, 14C, son útiles en ensayos de distribución tisular y/o fármacos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir 3H, y carbono-14, es decir, 14C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones) y 125I isótopos son útiles en SPECT (tomografía por emisión de fotón único automatizada), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I y siguientes pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

**Realizaciones representativas**

En una realización:

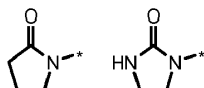
R<sub>1</sub> es independientemente H, CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

5 R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

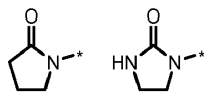
o R<sub>3</sub> es N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con OH o -OCH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub>, halo, OMe o alquilo C<sub>1-3</sub>;



10 R<sub>5</sub> es , , halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN, OR<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>;

en donde el



, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo o pirimidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos halo, OH, OR<sub>6</sub> o R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

15 R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo o OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>9</sub> es independientemente pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

R<sub>10</sub> es independientemente H, CF<sub>3</sub> o Me;

n es independientemente 0, 1 o 2;

20 X es N o C; y

y es 1 o 2.

En otra realización:

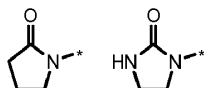
R<sub>1</sub> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

25 R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

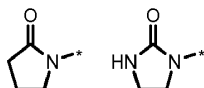
o R<sub>3</sub> es N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con OH o -OCH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;



30 R<sub>5</sub> es , , halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN, OR<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>;

en donde el



, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo o pirimidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos OR<sub>6</sub> o R<sub>6</sub>;

## ES 2 561 674 T3

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo o OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>9</sub> es independientemente pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

5 R<sub>10</sub> es H;

n es independientemente 0 o 1;

X es N o C; y

y es 1 o 2.

En otra realización:

10 R<sub>1</sub> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

o R<sub>3</sub> es N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con OH o -OCH<sub>3</sub>;

15 R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;

R<sub>5</sub> es halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN o OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo o OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

20 R<sub>10</sub> es H;

n es independientemente 0 o 1;

X es N; y

y es 1 o 2.

En otra realización:

25 R<sub>1</sub> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;

30 R<sub>5</sub> es halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN o OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

n es 0 para R<sub>7</sub>;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, F, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>10</sub> es H;

35 n es independientemente 0 o 1;

X es N; y

y es 1 o 2.

Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente en esta memoria.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

- 5 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;



- 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)ossi]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-[[3'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 7-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-*N*-(1-metil-1-fenilettil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;

- 7-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metilettil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metilettil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 72)7-cloro-6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;

- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 3-[[4-[(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-[[4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[[(3*S*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-[[[(3*S*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[[(3*R*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 3-[[[(3*R*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 3-[[3-(metilossi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-[[4-(dietilamino)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-[4-(metilossi)fenil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;

- 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-[[4-[(3*R*)-3-idrossi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(3*S*)-3-idrossi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-[[3-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(2*S*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(2*S*)-2-(idrossimetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 3-[[4-[(2*R*)-2-(idrossimetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[3-(idrossimetil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 3-[[4-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;

3-({4-[etil(propil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

3-({4-[metil(2-metilpropil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

5 3-{{4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

3-{{4-(metiloxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

10 3-({4-[metil(propil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

3-{{4-[(2*S*)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

3-({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

15 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-{{4-[(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-{{4-[(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;

20 6-(etilsulfonil)-3-{{4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il}metil}-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida; y

6-(etilsulfonil)-3-{{4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il}metil}-7-(metiloxi)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

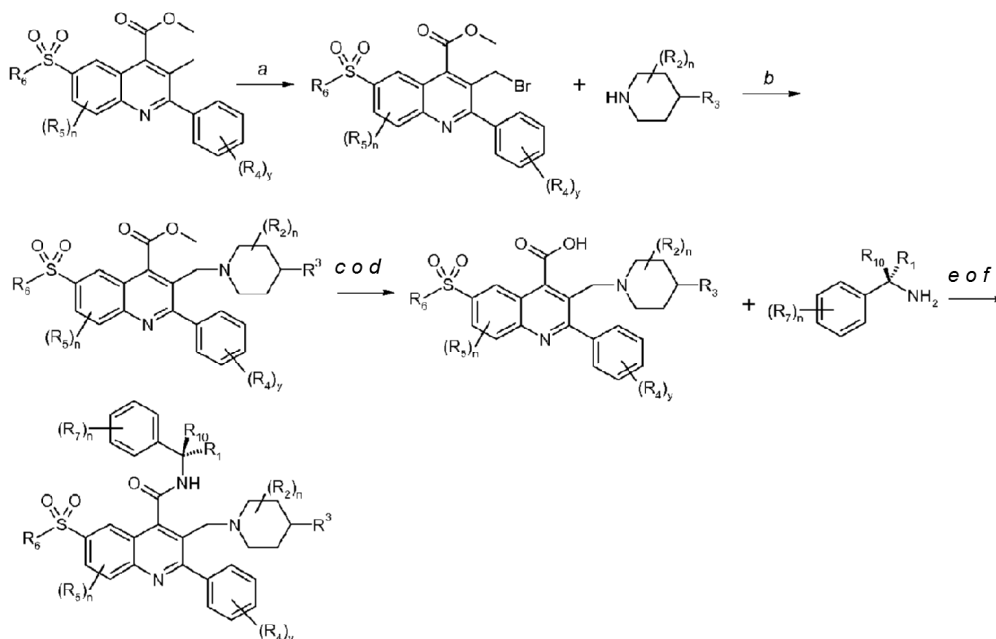
#### Preparación de Compuestos

25 El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la materia, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley and Sons, NY (1999). En algunos casos puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que, o bien es útil como un compuesto intermedio, o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

40 La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y derivados farmacéuticamente aceptables y sales de los mismos puede conseguirse como se indica a continuación en los Esquemas 1-8. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, usando métodos conocidos para los expertos en la materia.

45 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse en una secuencia multietapa a partir de 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxilatos de metilo sustituidos. El 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo se trata con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo para formar una bromometil quinolina apropiadamente sustituida, que puede someterse a un desplazamiento con una amina apropiada en acetonitrilo para proporcionar la correspondiente amina terciaria. El éster metílico puede hidrolizarse en condiciones convencionales, por ejemplo mediante tratamiento con KOH en metanol/agua. El acoplamiento del ácido con una bencilamina apropiada en condiciones convencionales, por ejemplo, EDC/HOBT o T3P, proporciona los compuestos de Fórmula I.

Esquema 1



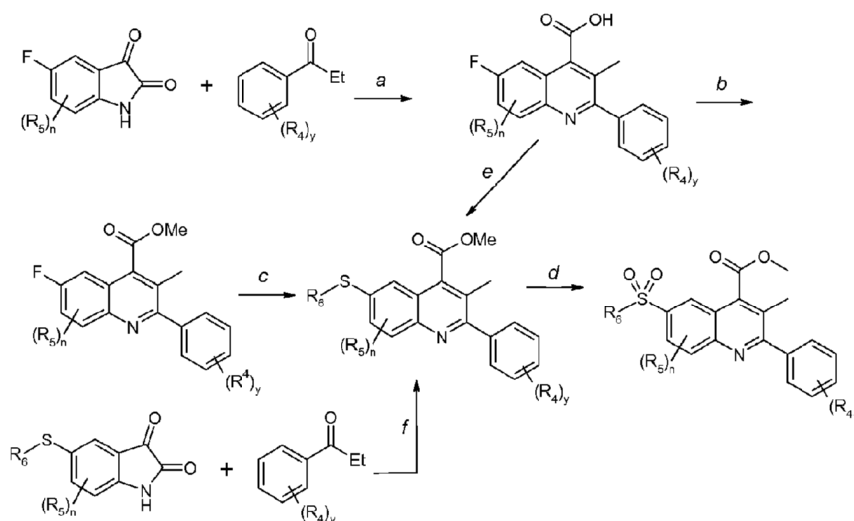
a) peróxido de benzoílo, NBS,  $\text{CCl}_4$ , b)  $\text{CH}_3\text{CN}$  o  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; c)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; d)  $\text{NaOH}$   
 | 3 N,  $\text{MeOH}/\text{THF}$ ; e) HOBT, EDC,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{DMF}/\text{THF}$ ; f) T3P,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

El 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido empleado en el Esquema 1 puede prepararse usando la secuencia multietapa descrita en el Esquema 2. El ácido 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxílico sustituido puede formarse por reacción de una 1*H*-indol-2,3-diona apropiadamente sustituida con  $\text{KOH}$  en etanol calentado a reflujo.

5 Este compuesto puede convertirse a un 3-metil-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido en un procedimiento de dos etapas en donde el ácido se convierte al éster metílico mediante un intermedio de cloruro de ácido (cloruro de oxalilo, DMF, después  $\text{MeOH}$ ). La fluoroquinolina puede desplazarse con un nucleófilo tiol apropiado para proporcionar 3-metil-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarboxilatos de metilo.

10 También puede accederse a 3-metil-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarboxilatos de metilo en un solo procedimiento por desplazamiento del fluoruro con un nucleófilo tiolato apropiado, seguido por esterificación con yodometano. Alternativamente, puede accederse a intermedios de tioéter usando directamente una tioalquil isatina apropiadamente sustituida en condiciones convencionales. Los 3-metil-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarboxilatos de metilo pueden convertirse en las sulfonas requeridas usando procedimientos de oxidación convencionales, por ejemplo, oxone o *m*-CPBA en disolventes adecuados.

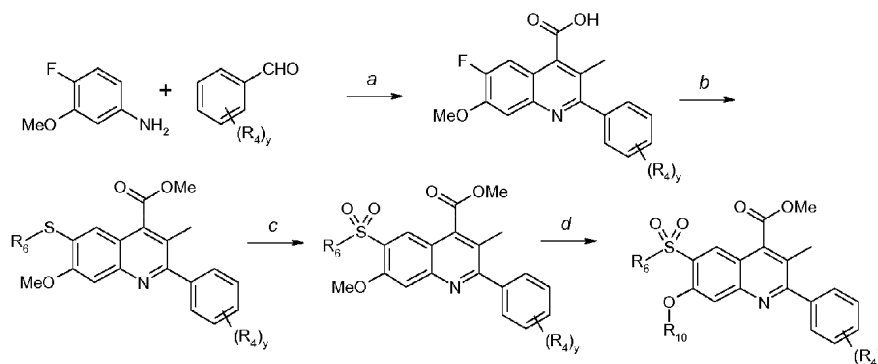
Esquema 2



a) KOH, H<sub>2</sub>O/EtOH; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH; c) R<sub>5</sub>SNa, DMF, después NaH, MeI; d) oxone, THF/H<sub>2</sub>O o *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) R<sub>6</sub>SNa, DMSO, después, MeI; f) i) KOH, H<sub>2</sub>O/EtOH; ii) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH.

Alternativamente, cuando R<sub>5</sub> es alcoxi, el 3-metil-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido puede prepararse mediante la secuencia multietapa mostrada en el Esquema 3. Un ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-fenil-4-quinolincarbónico apropiadamente sustituido puede prepararse a partir de la anilina apropiadamente sustituida, el benzaldehído apropiadamente sustituido y ácido 2-oxobutanóico. Este intermedio puede convertirse en el 3-metil-7-(metoxi)-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido por sustitución aromática nucleófila con el nucleófilo alquiltiolato apropiado y metilación del carboxilato resultante con yodometano. El 3-metil-7-(metoxi)-6-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido puede oxidarse usando condiciones convencionales, por ejemplo, *m*-CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para proporcionar el 3-metil-7-(metoxi)-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido, que puede elaborarse en los compuestos de f Fórmula I usando el procedimiento descrito en el Esquema 1. El grupo 7-metoxi puede convertirse en otras sustituciones usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, el 3-metil-7-(metoxi)-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido puede desmetilarse mediante tratamiento con HBr en AcOH. El 3-ácido metil-7-hidroxi-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarbónico sustituido puede tratarse con cloruro de oxalilo en presencia de DMF para formar el éster. La formación del 3-metil-7-alkoxi-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo puede lograrse por alquilación de la hidroxil quinolina con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, tal como yoduro de alquilo en presencia de una base, tal como carbonato de cesio.

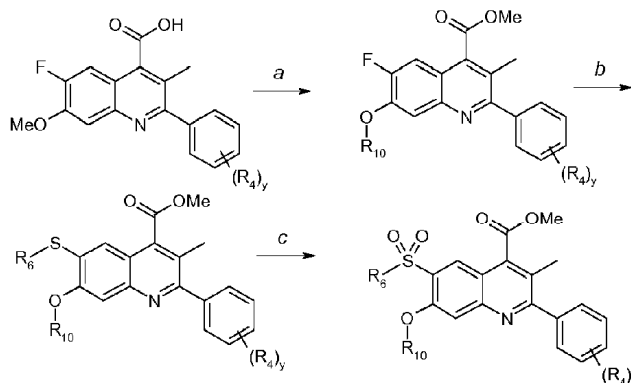
Esquema 3



a) ácido 2-oxobutanóico, EtOH; b) R<sub>6</sub>SNa, NaH, DMSO, después MeI, c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) i) HBr, AcOH, ii) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH, iii) R<sub>10</sub>I, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF.

Como se conoce por los expertos en la materia, el 3-metil-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarbóxido de metilo sustituido también puede acceder por reordenamiento de las etapas descritas en el Esquema 3 como se ilustra en el Esquema 4.

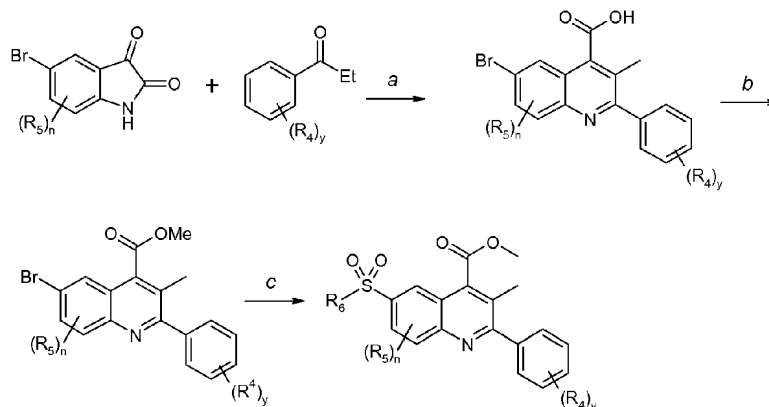
Esquema 4



a) *i*) HBr, AcOH, *ii*) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH, *iii*) R<sub>10</sub>I, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, b) R<sub>6</sub>SNa, NaH, DMSO, después MeI, c) oxone, THF/H<sub>2</sub>O.

Los 3-metil-6-(alquilsulfonil)-2-fenil-4-quinolincarboxilatos de metilo pueden prepararse mediante la secuencia multietapa mostrada en el Esquema 5. Los ácidos de 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxílicos sustituidos pueden formarse por reacción de una 1*H*-indol-2,3-diona apropiadamente sustituida con KOH en etano calentado a reflujo. Este intermedio puede convertirse en el 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de DMF y metanolisis del cloruro de ácido resultante. El 3-metil-6-bromo-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido puede someterse a acoplamiento mediado por Cu con un alquil sulfonato apropiado para instalar la alquil sulfina requerida. El 3-metil-6-(alquilsulfonil)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido resultante puede convertirse a los compuestos de Fórmula I usando el método descrito en el Esquema 1.

Esquema 5



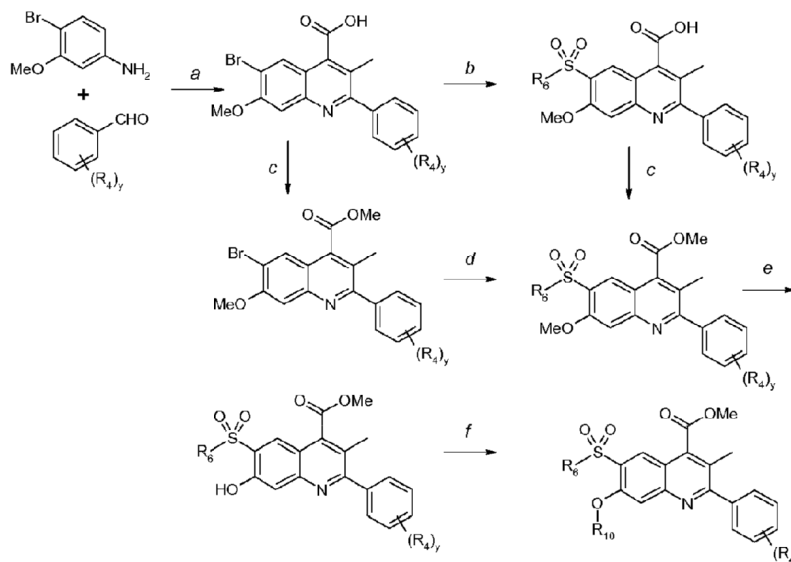
a) KOH, H<sub>2</sub>O/EtOH; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH, c) R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Na, CuI, DMSO.

Cuando R<sub>5</sub> es alcoxi, también puede accederse al 3-metil-6-(alquilsulfonil)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido mediante la secuencia multietapa mostrada en el Esquema 6. Un ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-fenil-4-quinolincarboxílico apropiadamente sustituido puede prepararse a partir de la anilina apropiadamente sustituida, el benzaldehído apropiadamente sustituido y ácido 2-oxobutanóico. La incorporación de la alquilsulfona puede lograrse por acoplamiento mediado por Cu de un sulfonato sódico apropiado. El ácido carboxílico puede convertirse en el correspondiente éster metílico mediante tratamiento con cloruro de oxalilo en DMF, seguido de metanolisis del cloruro de ácido resultante para proporcionar el 3-metil-6-(alquilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-fenil-4-quinolincarboxilato. Alternativamente, como se conoce por los expertos en la materia, las otras etapas pueden modificarse, y el ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-fenil-4-quinolincarboxílico sustituido puede convertirse en el éster metílico usando condiciones convencionales (por ejemplo, cloruro de oxalilo en DMF, después MeOH). El 3-metil-6-(alquilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido, puede generarse después a partir del correspondiente bromuro de quinolina usando una reacción de acoplamiento mediada por Cu para instalar la alquilsulfona. El 3-metil-6-(alquilsulfonil)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido resultante puede convertirse en los compuestos de Fórmula I usando el método descrito en el Esquema 1. Alternativamente, el 3-metil-7-(metoxi)-6-(alquilsulfonil)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido puede desmetilarse mediante tratamiento con HBr



5 en AcOH. El 3-ácido metil-7-hidroxi-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarboxílico sustituido puede tratarse con cloruro de oxalilo en presencia de DMF para formar el éster. La formación del 3-metil-7-alkoxi-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo puede lograrse por alquilación de la hidroxil quinolina con un yoduro de alquilo apropiadamente sustituido en presencia de carbonato de cesio. El 3-metil-7-alkoxi-6-(alquilsulfonyl)-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido resultante puede convertirse en los compuestos de Fórmula I usando el método descrito en el Esquema 1.

Esquema 6

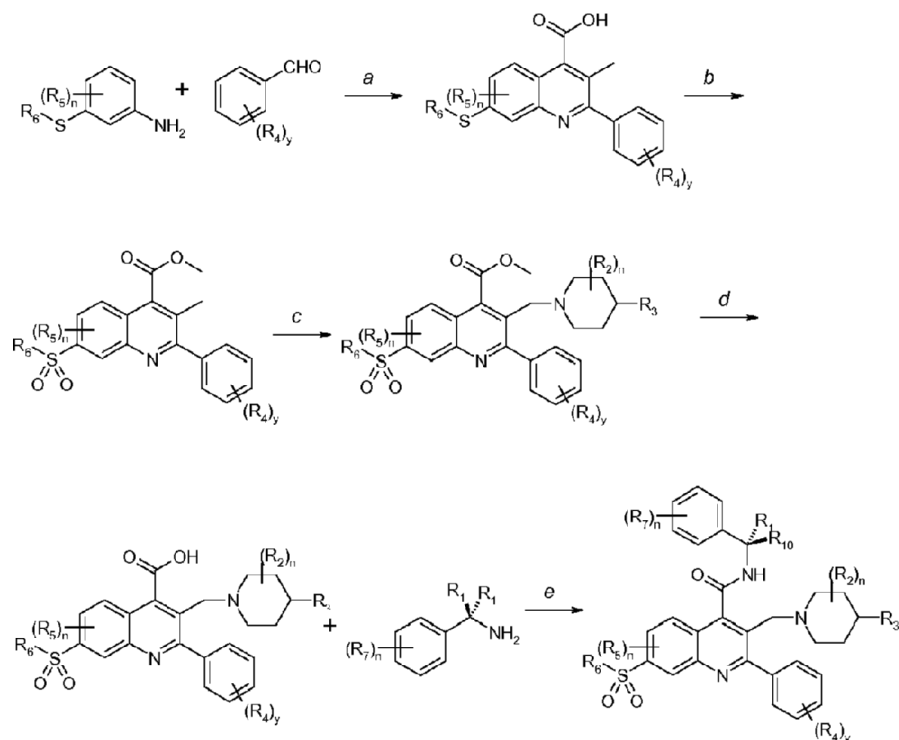


a) ácido 2-oxobutanóico, EtOH; b)  $R_6SO_2Na$ ,  $CuI$ , después  $(COCl)_2$ , DMF; c)  $(COCl)_2$ , DMF; d)  $R_6SO_2Na$ ,  $CuI$ ; e) i)  $HBr$ ,  $AcOH$ , ii)  $(COCl)_2$ , DMF,  $CH_2Cl_2$ , después  $MeOH$ ; f)  $R_{10}I$ ,  $CS_2CO_3$ , DMF.

10 Los compuestos de Fórmula I también pueden formarse usando la secuencia multietapa mostrada en el Esquema 7. El ácido 3-metil-7-(alquiltio)-2-fenil-4-quinolincarboxílico sustituido se forma por reacción del benzaldehído apropiadamente sustituido, la 3-(alquiltio)anilina apropiada y ácido 2-oxobutanóico en etanol en reflujo. La oxidación de este intermedio usando *m*-CPBA proporciona el 3-metil-7-(alquilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido. El intermedio resultante se trata con N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono, seguido de una amina apropiada en acetonitrilo para proporcionar la correspondiente amina terciaria. El éster metílico puede hidrolizarse con  $KOH$  en metanol/agua. Después, el ácido se acopla con la bencilamina apropiada en presencia de T3P para proporcionar compuestos de Fórmula I.

15

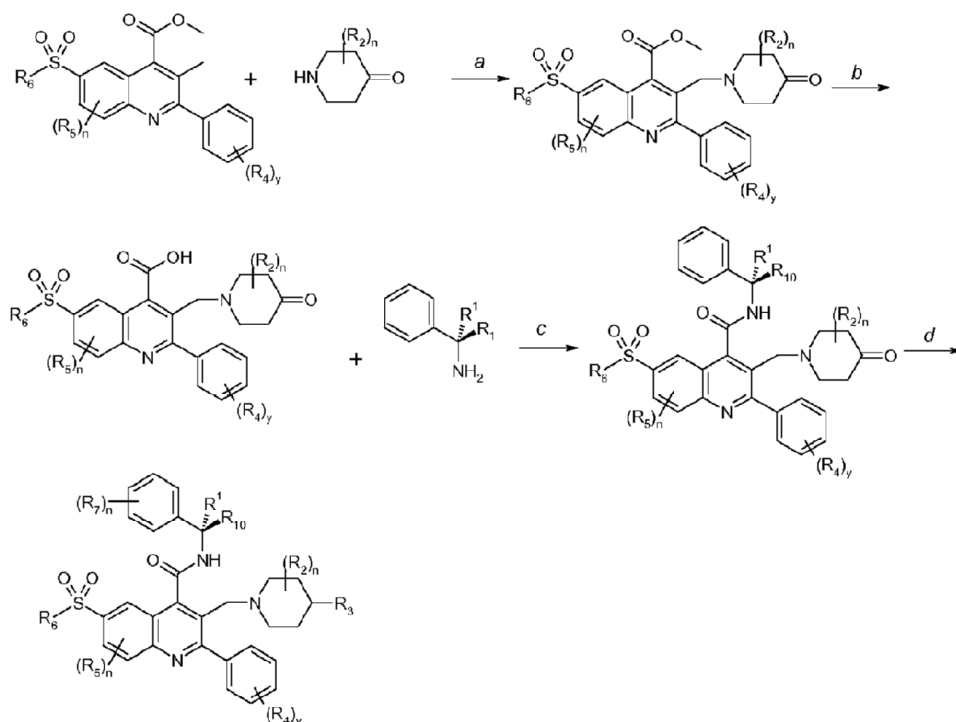
Esquema 7



a) ácido 2-oxobutanóico, EtOH; b) *i*) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después MeOH, *ii*) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) *i*) peróxido de benzóilo, NBS, CCl<sub>4</sub>, *ii*) amina, CH<sub>3</sub>CN; d) KOH, MeOH/H<sub>2</sub>O; e) T3P, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Los compuestos de Fórmula I también pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8. Un 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo apropiadamente sustituido puede tratarse con NBS en presencia de peróxido de benzóilo para proporcionar un 3-bromometil-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo sustituido. La reacción con un 4-piperidona apropiadamente sustituida proporciona un intermedio de 6-(alquilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-fenil-4-quinolincarboxilato de metilo, que puede tratarse con hidróxido sódico para proporcionar el ácido correspondiente. El intermedio ácido puede acoplarse con una benzilamina apropiadamente sustituida para proporcionar una 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-fenil-*N*-(fenilmetil)-4-quinolincarboxamida sustituida. La conversión de la 4-oxopiperidona en una amina apropiada (R<sub>3</sub>) puede lograrse por aminación reductora en presencia de triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar los compuestos de Fórmula I.

Esquema 8



a) i) peróxido de benzoilo, NBS,  $CCl_4$ , ii) 4-piperidona,  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt,  $CH_3CN$ ; b) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O; c) T3P,  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt,  $CH_2Cl_2$ ; d) amina,  $NaBH(OAc)_3$ , AcOH,  $CH_2Cl_2$ .

#### Actividad Biológica

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos según la Fórmula I son antagonistas de TRPV4, y son útiles en el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de fluidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con el hueso e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por alta altitud, síndrome de dificultad respiratoria agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuronales motores, trastornos de ganancia de función genética, enfermedad cardiovascular, disfunción renal, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis, diarrea, irregularidad intestinal (hiperreactividad/hiporreactividad, incontinencia fecal, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dolor y pinchazos intestinales, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y flatulencia.

La actividad biológica de los compuestos según la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista de TRPV4, así como en modelos tisulares e *in vivo*.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula I se demuestra por los siguientes ensayos.

#### Ensayo de apertura por ligando:

La activación/apertura del canal TRP da como resultado un flujo de entrada de cationes divalentes y monovalentes incluyendo calcio. Los cambios resultantes en calcio intracelular se supervisan usando un colorante fluorescente selectivo de calcio Fluo4 (MDS Analytical Technologies). Las células cargadas con colorante se expusieron inicialmente al compuesto de ensayo para verificar una falta de actividad agonista. Las células se activaron posteriormente mediante la adición de un agonista y se registró la inhibición de la activación inducida por agonista. Se sembraron células 293 de riñón embrionario humano que expresaban de forma estable el receptor aceptor de macrófagos de clase II (HEK-293-MSR-II) y transducidas con virus BacMam 1 % (J.P. Condreay, S.M. Witherspoon, W.C. Clay y T.A. Kost, Proc Natl Acad Sci 96 (1999), pp. 127-132) que expresa el gen de TRPV4 humano se sembraron a 15000 células/pocillo en un volumen de 50  $\mu$ l en una placa recubierta con poli-D lisina de 384 pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 grados centígrados y CO<sub>2</sub> al 5 %. Después se aspiró el medio usando un lavador de placas Tecan y se reemplazó con 20  $\mu$ l de tampón de carga de colorante: HBSS, negro brillante 500  $\mu$ M (MDS Analytical Technologies), Fluo-4 2  $\mu$ M. Después se incubaron placas cargadas con colorante en oscuridad a temperatura ambiente durante 1 - 1,5 horas. Se añadieron a la placa 10  $\mu$ l de compuesto de ensayo

diluido en HBSS + Chaps 0,01 %, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en oscuridad y después se añadieron 10 ul de agonista a concentración final igual a la CE80 del agonista. Se midió la liberación de calcio usando el FLIPRtetra (MDS Analytical Technologies).

5 Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad biológica de TRPV4 con intervalos de pCl<sub>50</sub> por encima de 6,0.

Ensayo de hipotonicidad (células BHK):

10 Se transdujeron células acondicionadas BHK/ AC9\_DMED/F12 (riñón de cría de hámster) con virus BacMam al 2 % que expresaba el gen de TRPV4 humano y se sembraron en placas a 10000 células por pocillo en un volumen de 50 µl en placas recubiertas con poli-D-lisina de 384 pocillos. Las células se incubaron durante 18-24 horas a 37 grados y con CO<sub>2</sub> 5 %. Al día siguiente, el medio se aspiró usando un lavador de placas Tecan y se reemplazó con 20 ul de tampón de carga de colorante: tampón HBSS, Probenecid 2,5 mM, negro brillante 500 uM, Fluo-4 2 uM. Las células cargadas con colorante se incubaron durante 1-1,5 horas a temperatura ambiente en oscuridad. Se añadieron a la placa 10 µl de compuesto de ensayo diluido en HBSS/H<sub>2</sub>O (~1:2,3) + Chaps 0,01 %, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad y después se usaron 10 ul de tampón hipotónico (H<sub>2</sub>O + CaCl<sub>2</sub> 1,5 mM + NaCl ~68 mM; reserva de 140 mOsm/FAC 260mOsm) para ensayar la inhibición de la activación inducida por hipotonicidad. La reacción se midió en una superficie caliente (37 grados) usando el FLIPRtetra.

Todos los ejemplos descritos en el presente documento poseían actividad biológica de BHK con intervalos de pCl<sub>50</sub> por encima de 4,0.

Métodos de uso

20 Los compuestos de la invención son antagonistas de TRPV4, y son útiles en el tratamiento o la prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de fluidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con el hueso e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, trastorno pulmonar obstructivo crónico, lesión pulmonar inducida por ventilador, edema pulmonar inducido por alta altitud, síndrome de dificultad respiratoria agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, trastornos neuronales motores, trastornos de ganancia de función genética, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis. En consecuencia, en otro aspecto se describen métodos para tratar dichas afecciones.

Los métodos de tratamiento comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la con Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

30 Como se emplea en esta memoria, "tratar" en referencia a una afección se refiere: (1) a aliviar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección o (4) a ralentizar la progresión de la afección.

35 El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que la "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retardar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

40 Como se emplea en esta memoria, la "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una relación de beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico razonable. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular seleccionado (por ejemplo, teniendo en cuenta la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración seleccionada; la afección que se trate; la gravedad de la afección que se trate; la edad, la talla, el peso y la condición física del paciente que se trate; el historial médico del paciente que se trate; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero puede determinarse de forma rutinaria, no obstante, por el experto en la materia.

Como se emplea en esta memoria, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada de administración, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y es normalmente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, bien inhalada a través de la boca o bien a través de los conductos nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez, o según un régimen de dosificación en donde se administran varias dosis a diversos intervalos de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consigue el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden determinarse por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en que se administran dichos regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad y la condición física del paciente que se trate, del historial médico del paciente para tratar, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y de la experiencia del experto en la materia. Se entenderá además por dichos expertos en la materia que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajuste dada una respuesta del paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que el paciente individual necesite cambios.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular seleccionada. Las dosificaciones típicas para la administración oral varían de 1 mg a 1000 mg por persona por dosis. Las dosificaciones preferidas son de 10 - 500 mg BID por persona.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se emplea en esta memoria, un "profármaco" de un compuesto es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, con el tiempo libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto como un profármaco puede permitir que el experto en la materia realice uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, se conocen bien por los expertos en la materia.

#### Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma a granel, en donde puede extraerse una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención y después proporcionarse al paciente tal con forma de polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en donde cada unidad físicamente individual contiene una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se emplea en esta memoria "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en proporcionar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cuando se combinan, cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica, de tal manera que las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención, cuando se administran a un paciente, y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables, se impidan. Además, cada excipiente debe tener, por supuesto, una pureza lo suficientemente alta para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que adaptadas para (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tal como disoluciones, suspensiones y polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tal como polvos, aerosoles, suspensiones y soluciones deshidratadas; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes.

Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar el desplazamiento o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para mejorar la aceptación por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden realizar más de una función y pueden realizar funciones alternativas dependiendo de cuanto excipiente esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia de la técnica que los permite seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen diversos recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association y the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos habitualmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula, que comprende una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Los compuestos pueden administrarse solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, moduladores de receptor de vasopresina, diuréticos, digoxina, bloqueador beta, antagonistas de aldosterona, inotropos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, anti-histamínicos, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas dobles no selectivos de  $\beta$ -adrenoceptor y  $\alpha_1$ -adrenoceptor, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, sino más bien a proporcionar una guía para el experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención.

En los Ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de distribución describen las multiplicidades

## ES 2 561 674 T3

aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), dd (doblete doble), dt (tripleto doble), m (multiplete), a (ancho).

La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

El programa de nombrado usado es ACD Name Pro 6.02 o Chem Draw.

5 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados de principio a fin:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuosa
salmuera	disolución acuosa saturada de NaCl
CCl <sub>4</sub>	tetracloruro de carbono
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrilo
CH <sub>3</sub> I	yoduro de metilo
CH <sub>3</sub> SNa	metil mercapuro sódico
(COCl) <sub>2</sub>	cloruro de oxalilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre (I)
d	día
DCE	dicloroetano
DMF	– N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etilo
EtI	yoduro de etilo
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
ETCH	etanol
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtSNa	etanotiolato sódico
h	hora
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
<i>i</i> -PrI	2-yodopropano

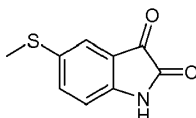
ES 2 561 674 T3

Abreviatura	Significado
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	N',N'-diisopropiletilamina
<i>i</i> -PrSNa	2-propanotiolato sódico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KOH	hidróxido potásico
CLEM	cromatografía líquida espectroscopia de masas
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	metilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH o CH <sub>3</sub> OH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	minuto
EM	espectrómetro de masas
μw	microondas
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro sódico
<i>n</i> -BuLi	butillitio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH <sub>2</sub> OH•HCl	hidrocloruro de hidroxilamina
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	fenilo
t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SCX	intercambio de cationes fuerte
SPE	extracción en fase sólida
T3P	propilfosfónico anhídrido
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano



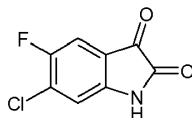
Abreviatura	Significado
Tr	tiempo de retención

## Preparación del intermedio 1

5-(metiltio)-1*H*-indol-2,3-diona

- 5 Una mezcla de 4-(metiltio)anilina (13,92 g, 100 mmol) y etanodioato de dietilo (17,42 g, 100 mmol) en ácido acético (50 ml) se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche, momento en el cual el producto había cristalizado. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una cantidad mínima de ácido acético. Los cristales se disolvieron en hidróxido sódico al 5 % (150 ml) y la solución se calentó a 90 °C. Se burbujeó aire continuamente a través de la solución, que formó una solución de color amarillo.
- 10 Después de 8 horas, la solución se enfrió y HCl concentrado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-(metiltio)-1*H*-indol-2,3-diona (1,9 g, rendimiento 10 %). EM (m/z) 194,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Preparación del intermedio 2

6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona

- 15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)etanamida

Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (22,24 g, 320 mmol) en agua (50 ml) a una suspensión de 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol (23,21 g, 120 mmol) y sulfato sódico (128 g, 900 mmol) en agua (150 ml) y HCl 2 N (100 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (14,56 g, 100 mmol) en HCl 2 N (100 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)etanamida (19,45 g, rendimiento 90 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20

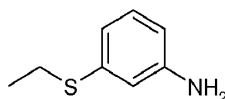
6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona

A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (100 ml) a 65 °C se le añadió en porciones *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)etanamida (19,45 g, 90 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se agitó durante 10 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona y 4-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona como una mezcla de regioisómeros (15,5 g, rendimiento 86 %). Este material se usó sin purificación adicional.

- 25

## Preparación del intermedio 3

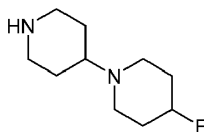
## 3-(etiltio)anilina



- 30 A una solución de 3-aminobenzenetiol (5,0 g, 39,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron carbonato potásico (6,62 g, 47,9 mmol) y yodoetano (3,19 ml, 39,9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 3-(etiltio)anilina (5,12 g, rendimiento 84 %). EM (m/z) 154,1 (M+H<sup>+</sup>).
- 35

## Preparación del intermedio 4

## 4-fluoro-1,4'-bipiperidina



## 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Una mezcla de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,15 g, 15,8 mmol), 4-piperidinol (1,0 g, 9,88 mmol) y ácido acético (0,8 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,35 g, 15,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 ml) y se ajustó a pH 9-10 con NaOH 1 N. La mezcla acuosa básica se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g, rendimiento 39 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## 4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

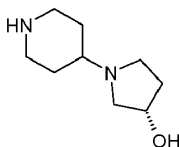
- 15 Se añadió gota a gota Deoxo-Fluor® a una solución de 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,500 g, 1,76 mmol) a -78 °C. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 30 min antes de calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (1:200 metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,300 g, rendimiento 60 %) en forma de un aceite incoloro.

## 4-fluoro-1,4'-bipiperidina

20 Una mezcla de 4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,300 g, 1,047 mmol) en 10 ml de HCl 4 N/dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 4-fluoro-1,4'-bipiperidina (0,261 g, rendimiento 96 %). EM (m/z) 187 (M+H<sup>+</sup>).

## Preparación del intermedio 4

## (3S)-1-(4-piperidinil)-3-pirrolidinol



## 4-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo

- 30 Una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1 g, 4,29 mmol) y (3S)-3-pirrolidinol (0,411 g, 4,72 mmol) en 1,2-dicloroetano (14,29 ml) se trató a temperatura ambiente al aire con triacetoxiborohidruro sódico (1,363 g, 6,43 mmol) y ácido acético glacial (0,245 ml, 4,29 mmol). Después de 16 h, la mezcla se diluyó con NaOH 1 N (75 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 75 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,35 g, rendimiento 98 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 305,0 (M+H<sup>+</sup>).

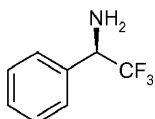
## (3S)-1-(4-piperidinil)-3-pirrolidinol

- 40 Se disolvió 4-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,33 g, 4,37 mmol) en metanol (11,65 ml) y se añadió 1,4-ciclohexadieno (2,91 ml). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (10 %) (0,023 g, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró para proporcionar (3S)-1-(4-piperidinil)-3-pirrolidinol (0,670 g, rendimiento 81 %). EM (m/z) 171,0 (M+H<sup>+</sup>).

- 45 Las siguientes diaminas se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en la Preparación del intermedio 4 usando 4-oxo-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo y la pirrolidina o piperidina específica como materiales de partida. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Diamina	Material de partida pirrolidina o piperidina	EM (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]piperidina	2-(trifluorometil)pirrolidina	223,1
4,4-difluoro-1,4'-bipiperidina	4,4-difluoropiperidina	205,1

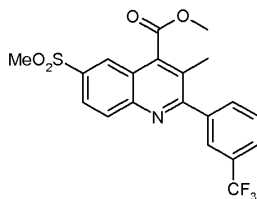
## Preparación del intermedio 5

(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina

- 5 Se añadió ácido L-tartárico (36 g, 240,0 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (40 g, 228,57 mmol) en isopropanol (400 ml). La solución se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió y el sólido se recogió por filtración. El material se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O y la mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (12,5 g, rendimiento 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

## 10 Preparación del intermedio 6

## 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo



## Ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- 15 Se disolvió 5-bromoisatina (198 g, 788 mmol) en etanol (1,2 l) en un reactor de laboratorio con camisa cónica de 6 l equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura interna. Una solución de KOH (265 g, 4730 mmol) en agua (0,480 l) se añadió lentamente mediante un embudo de adición durante aprox. 1 hora, tal que la temperatura del recipiente se mantuvo a 20 °C. Se añadió en una porción 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (159 g, 788 mmol) y el reactor se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se acidificó a pH ~ 2 mediante la adición de 450 ml de HCl concentrado. Se añadieron 1,5 l más de EtOH al 50 %/H<sub>2</sub>O para facilitar la filtración. La suspensión se filtró y la torta de filtro se aclaró dos veces con porciones de 1 l de EtOH al 50 %/agua. El sólido se secó al vacío para dar ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (281,7 g, rendimiento 87 %) en forma de un sólido fino de color blanquecino. EM (m/z) 412,7 (M+H)<sup>+</sup>.

## 6-bromo-3-(metil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- 25 Una solución de ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (50 g, 122 mmol) en diclorometano (700 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió DMF (1,416 ml, 18,28 mmol). A la solución enfriada, se le añadió gota a gota (lentamente) cloruro de oxalilo (16,01 ml, 183 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió metanol y después de 2 h la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con agua (200 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (500 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El sólido resultante se combinó con material a partir de un experimento separado (51 g) y el material se suspendió en 400-500 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 75 °C hasta que el sólido se disolvió completamente. La mezcla se enfrió, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró y el procedimiento de recristalización se repitió para dar más producto. Ambos lotes se combinaron para proporcionar 6-bromo-3-(metil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (79 g, rendimiento global del 73 %). EM (m/z) 426,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

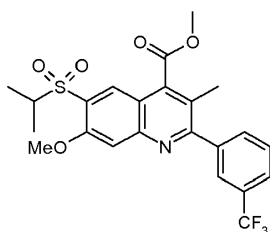
- 40 Se combinó 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (50 g, 118 mmol) con yoduro de cobre (I) (44,9 g, 236 mmol) y metilsulfonato sódico (24,07 g, 236 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 l y el recipiente se purgó con N<sub>2</sub> (3x). Los sólidos se suspendieron en sulfóxido de dimetilo (400 ml), la atmósfera se cambió por nitrógeno (3x Vac/purgas con N<sub>2</sub>) y la reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se

enfrió a 50 °C y se añadió (50,2 g, 354 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C y se enfrió a TA. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió lentamente 1 l de agua con agitación durante 30 minutos. La suspensión de color amarillo resultante se filtró a través de un embudo buchner. La torta de filtro se lavó con 3 x 500 ml de agua y se secó durante una noche. Los sólidos se suspendieron en 625 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la suspensión se agitó durante

5 aprox. 30 min. Los sólidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida que eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % → EtOAc al 40 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones que contenían el producto se purificaron adicionalmente mediante trituración con MeOH. Las fracciones mezcladas se volvieron a purificar usando las mismas condiciones y se combinaron con el sólido previamente aislado para proporcionar 31,9 g (64 %) del producto en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z) 423,7 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 Preparación del intermedio 7

3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo



(2E)-N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-2-(hidroxiimino)etanamida

15 Una mezcla de 4-bromo-3-(metiloxi)anilina (50 g, 247 mmol), HCl (100 ml) y dioxano (150 ml) en H<sub>2</sub>O (500 ml) se agitó a 50 °C. Se añadieron 2,2,2-tricloro-1,1-etanediol (81.7 g, 494 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (526 g, 3705 mmol) y H<sub>2</sub>O (1 l) a la mezcla seguido de NH<sub>2</sub>OH.HCl (103 g, 1482 mmol en 100 ml de H<sub>2</sub>O). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O para producir (2E)-N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-2-(hidroxiimino)etanamida (75 g) en forma de un sólido de color amarillo. EM (m/z) 273 (M+H<sup>+</sup>).

5-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol-2,3-diona

20 Se calentó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (400 ml) a 50 °C y se añadieron porciones de (2E)-N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-2-(hidroxiimino)etanamida (75 g, 275 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 70 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se vertió en hielo, se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O para producir 5-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol-2,3-diona (75 g) de un sólido de color rojo. EM (m/z) 257,9 (M+H<sup>+</sup>).

#### 25 Ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

30 Una solución de 5-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol-2,3-diona (75 g, 293 mmol), KOH (98,5 g, 1760 mmol) en EtOH (500 ml) y H<sub>2</sub>O (150 ml) se agitó seguido de la adición en una porción de 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (59 g, 293 mmol). Después de calentar a reflujo durante 16 h, la mezcla se evaporó para retirar EtOH y el pH se ajustó a 3 con HCl 2 N. Seguido a la filtración para producir el producto en bruto, el material se calentó a reflujo en EtOH (1 l) durante 1 h, se filtró y se secó para producir ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (57 g, rendimiento 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z) 440 (M+H<sup>+</sup>).

6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

35 A un matraz de 2 l se le añadió ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (82,5 g, 187 mmol), DMSO (1249 ml), carbonato de cesio (67,2 g, 206 mmol) y yoduro de metilo (23,44 ml, 375 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la suspensión resultante se le añadió agua (500 ml). La mezcla se calentó y se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo. La agitación continuó 30 min más, después se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 l). El sólido resultante se secó a presión reducida, después se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces para proporcionar 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (72,3 g, rendimiento 85 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (m/z) 456 (M+H<sup>+</sup>).

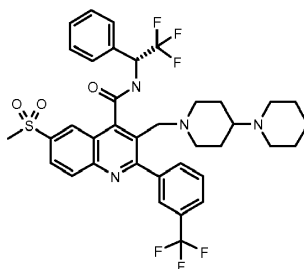
3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

45 A una solución de 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (72 g, 159 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1057 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (60,4 g, 317 mmol) y sal sódica del ácido isopropil sulfínico (41,3 g, 317 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó tres veces con N<sub>2</sub> y después se calentó a 120 °C durante 6 h, después se enfrió a 65 °C. La agitación continuó a 65 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Mel (39,6 ml, 634 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con DCM (750 ml) y agua (1 l), seguido de agitación vigorosa durante 30 min. Después, la mezcla se filtró sobre celite y se lavó con DCM. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos

de DCM se lavaron 2x con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo espeso de color oscuro. Al residuo se le añadió MeOH (500 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida hasta que se formó un precipitado. Después, esta solución se calentó a reflujo con agitación y después se dejó enfriar lentamente durante una noche. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se lavó con MeOH (100 ml) para dar 44 g de un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró y el proceso se repitió para dar 20 g más. Los sólidos resultantes de color blanquecino fueron una mezcla de producto, el ácido del producto y algo del material de partida sin reaccionar. El cultivo de 44 g se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con NaOH 2 N (400 ml). El DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (100 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo claro. El mismo procedimiento se repitió con el cultivo de 20 g. Este proceso retiró el ácido de la mezcla. El primer residuo se disolvió en DCM (100 ml) y esta mezcla se calentó a reflujo y se añadieron hexanos (500 ml). La mezcla se calentó de nuevo asegurándose de que todo el material estaba en la solución. La solución se dejó agitar a reflujo sin un condensador. Esto redujo la cantidad de DCM en la solución que dejó el producto para cristalizar. Una vez que material sólido comenzó a aparecer en la solución, la solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y después se filtró y se lavó con hexanos. El mismo procedimiento se repitió con el otro residuo. Los dos sólidos se combinaron en un matraz de 1 l y el procedimiento DCM/Hex se repitió. La torta de filtro se transfirió en un matraz de 1 l y se secó a presión reducida para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (53 g, rendimiento 69 %) en forma de un sólido de color blanco  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 3,83 (quin,  $J = 6,78$  Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (m/z) 482,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 1

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## Ruta 1:

Ácido 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió lentamente hidróxido potásico (3,31 g, 59,0 mmol) en agua (10 ml) a una suspensión de 5-(metiltio)-1H-indol-2,3-diona (1,9 g, 9,83 mmol) en etanol (25 ml). Se añadió 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (1,99 g, 9,83 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y la mezcla acuosa se lavó con éter (3 veces). La fase acuosa se refrigeró y se acidificó a pH 3 con HCl concentrado. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,5 g, rendimiento 67 %). EM (m/z) 378,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,1 g, 5,56 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,731 ml, 8,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en metanol (50 ml) y se añadió lentamente trietilamina (1,55 ml, 11,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos) para dar 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,5 g, rendimiento 69 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,95 - 8,04 (m, 3H), 7,88 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1 H), 7,69 - 7,81 (m, 2H), 7,41 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); EM (m/z) 392,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una solución de 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,5 g, 3,83 mmol) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (1,46 g, 8,43 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado y sulfato sódico y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla acuosa se

extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 10-40 %/hexanos) para proporcionar 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,22 g, rendimiento 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,80 (t, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 4,12 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); EM (m/z) 424,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Se calentaron 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,22 g, 2,88 mmol), NBS (0,667 g, 3,75 mmol) y difenilperoxianhidrido (0,070 g, 0,288 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 502,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,45 g, 2,88 mmol) y 1,4'-bipiperidina (0,630 g, 3,74 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Biotage, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (2,47 g, rendimiento 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 8,27 - 8,33 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 4,04 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,54 - 2,71 (m, 3H), 2,31 - 2,47 (m, 4H), 1,82 (a, s, 2H), 1,53 (d, *J* = 10,04 Hz, 2H), 1,45 (a, s, 4H), 1,21 - 1,40 (m, 4H); EM (m/z) 590,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico

Se añadió hidróxido potásico (0,699 g, 12,46 mmol) en agua (10 ml) a una solución de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,47 g, 2,493 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, antes el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 5-6 con HCl 2 N y la mezcla se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó mediante azeotropía con benceno para dar ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,69 g, rendimiento 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 3H), 7,91 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,69 (t, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,48 (a, s, 2H), 2,33 (a, s, 4H), 2,04 (a, s, 1H), 1,84 (t, *J* = 11,29 Hz, 2H), 1,43 (a, s, 6H), 1,29 - 1,38 (m, 2H), 0,95-1,11 (m, 2H); EM (m/z) 576,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida

Una mezcla de ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,100 g, 0,174 mmol), (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,046 g, 0,261 mmol), EDC (133 mg, 0,695 mmol), HOBT (26,6 mg, 0,174 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,303 ml, 1,737 mmol) en *N,N*-dimetolformamida (2 ml) y tetrahydrofurano (2 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida (0,040 g, rendimiento 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,22 (s a, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,31 (d, *J* = 9,03 Hz, 1 H), 8,23 (dd, *J* = 2,01, 8,78 Hz, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 1,76, 5,02 Hz, 3H), 6,26 (s a, 1H), 3,60 - 3,78 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,66 (s a, 1H), 2,38 (s a, 4H), 2,18 (s a, 1 H), 2,12 (s a, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 10H), 1,37 - 1,46 (m, 2H); EM (m/z) 733,3 (M+H<sup>+</sup>). pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,5

#### Ruta 2:

Alternativamente, se preparó 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo usando 5-bromoisatina como se describió en la Preparación del intermedio 6 en lugar de 5-(metiltio)-1*H*-indol-2,3-diona como se describió en el Ejemplo 1, Ruta 1.

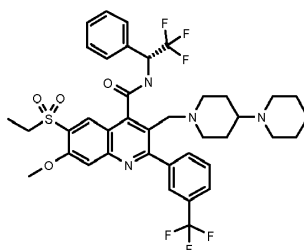
Después, se convirtió 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo a 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida mediante procedimientos de brominación, desplazamiento amina, hidrólisis y acoplamiento amida análogos como los descritos en el Ejemplo 1, Ruta 1.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina con (1*S*)-1-feniletanamina. Como se apreciará por los expertos en la materia, este ejemplo análogo puede implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
2	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		679,3 (M+H <sup>+</sup> )

### 5 Ejemplo 3

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- 10 Una solución de la 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (11,29 g, 80 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (13,93 g, 80 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (8,17 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para dar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (16,05 g, rendimiento 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,35 (s, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,85 - 7,91 (m, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 12,05 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- 20 Se añadió en porciones (1,27 g, 31,6 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (8,0 g, 21,09 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió etanotiolato sódico (2,168 g, 23,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió yodometano (3,96 ml, 63,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar metilo 6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato (7,05 g, rendimiento 77 %, aproximadamente 70 % puro). EM (m/z) 436,1 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- 30 Una solución de 6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (7,05 g, 11,33 mmol) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (5,11 g, 22,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y la mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para dar 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,4 g, rendimiento 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,54 (q, *J* = 7,53 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H); EM (m/z) 468,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una mezcla de 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato (3,4 g, 7,27 mmol), NBS (1,683 g, 9,46 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,176 g, 0,727 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 548,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,983 g, 3,63 mmol) y 1,4'-bipiperidina (0,794 g, 4,72 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,1 g, rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (t, J = 8,03 Hz, 2H), 7,74 - 7,83 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (q, J = 7,45 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 9,79 Hz, 2H), 2,30 - 2,43 (m, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,80 (t, J = 11,29 Hz, 2H), 1,39 - 1,60 (m, 6H), 1,22 - 1,39 (m, 5H), 1,15 (t, J = 7,40 Hz, 3H); EM (m/z) 634,3 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió hidróxido potásico (1,86 g, 33,1 mmol) a una solución de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,1 g, 3,31 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se separó al vacío. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al aire para proporcionar ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,0 g, rendimiento 92 %) en forma de una sal potásica. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,04 (s, 3H), 3,42 - 3,52 (m, 4H), 2,33 (s a, 4H), 2,03 (t, J = 11,80 Hz, 1 H), 1,82 (t, J = 11,29 Hz, 2H), 1,39 - 1,48 (m, 6H), 1,30 - 1,39 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 0,97 - 1,09 (m, 2H); EM (m/z) 620,2 (M+H<sup>+</sup>).

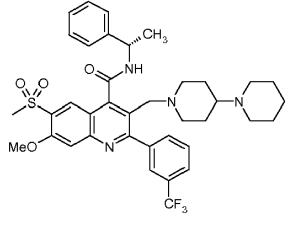
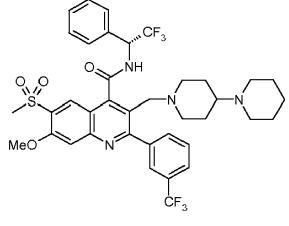
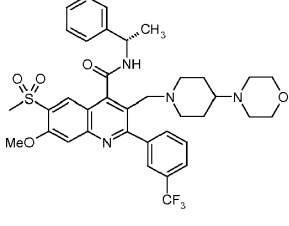
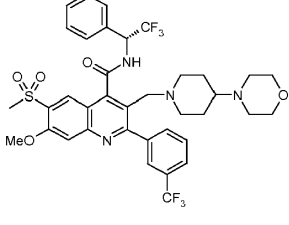
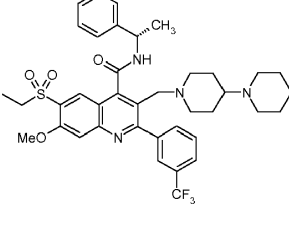
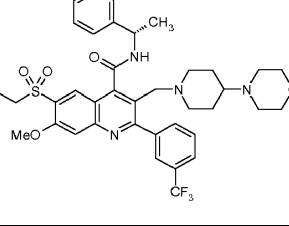
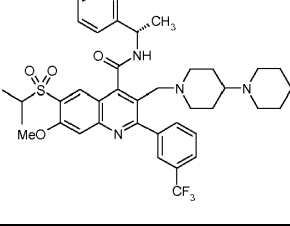
## 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

Se añadió T3P (2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, 0,253 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,425 mmol) a una solución de ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,200 g, 0,304 mmol), (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,069 g, 0,395 mmol), N,N-diisopropiletanamina (10,60 µl, 0,061 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,160 g, rendimiento 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s a, 1 H), 8,50 (s a, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 7,87 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 7,80 (s, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 6,22 (quin, J = 8,60 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,40 - 3,61 (m, 3H), 3,12 - 3,27 (m, 1 H), 2,05 - 2,44 (m, 6H), 1,58 - 1,82 (m, 2H), 1,03 - 1,52 (m, 12H), 0,77 - 1,00 (m, 2H); EM (m/z) 777,2 (M+H<sup>+</sup>).

pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,2

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3 usando un tiolato apropiado, sustituyendo 1,4'-bipiperidina con 4-morfolinipiperidina y reemplazando (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina por una bencilamina apropiado cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

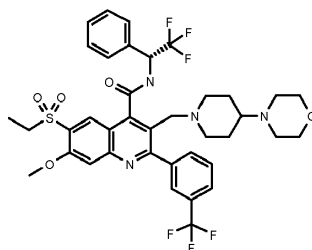


Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
4	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		709,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
5	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		763,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
6	7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		711,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
7	7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		765,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
8	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		723,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
9	6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		725,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
10	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		737,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
11	6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroamidato		739,3 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 12

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidato



5

Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico

Una solución de la 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (11,29 g, 80 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (13,93 g, 80 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (8,17 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para dar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico (16,05 g, rendimiento 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,35 (s, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 7,85 - 7,91 (m, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (1,27 g, 31,6 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico (8,0 g, 21,09 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió etanotiolato sódico (2,168 g, 23,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió yodometano (3,96 ml, 63,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar 6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo (7,05 g, rendimiento 77 %, aproximadamente 70 % puro). EM (m/z) 436,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo

Una solución de 6-(etiltio)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo (7,05 g, 11,33 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,11 g, 22,78 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para dar 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo (3,4 g, rendimiento 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,54 (q, J = 7,53 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,40 Hz, 3H); EM (m/z) 468,1 (M+H<sup>+</sup>).

30

3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo

Una mezcla de 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato (3,4 g, 7,27 mmol), NBS (1,683 g, 9,46 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,176 g, 0,727 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró

35

a presión reducida para dar 3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 548,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- 5 Una suspensión de 3-(bromometil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,983 g, 3,63 mmol) y 4-(4-piperidinil)morfolina (0,803 g, 4,72 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,0 g, rendimiento 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,50 - 3,58 (m, 6H), 2,63 (d, J = 11,04 Hz, 2H), 2,38 (s a, 4H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 1,81 (t, J = 10,92 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 11,54 Hz, 2H), 1,22 - 1,30 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,40 Hz, 3H); EM (m/z) 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

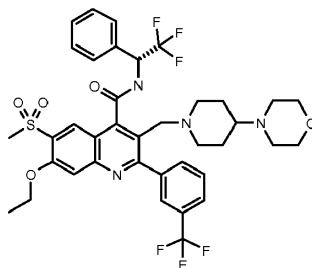
- 20 Se añadió hidróxido potásico a una solución de 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,0 g, 3,15 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml) y mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se retiró a presión reducida. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al aire para proporcionar ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,0 g, rendimiento 96 %) en forma de una sal potásica. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,04 (s, 3H), 3,49 - 3,55 (m, 4H), 3,43 - 3,49 (m, 4H), 2,53 - 2,57 (m, 2H), 2,33 - 2,38 (m, 4H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 1,84 (t, J = 11,04 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 11,29 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 0,95 - 1,08 (m, 2H); EM (m/z) 622,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

- 30 Una solución de ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,200 g, 0,303 mmol), (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,069 g, 0,393 mmol), N,N-diisopropiletilamina (10,57 µl, 0,061 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisoforinano (0,252 ml como una solución al 50 en acetato de etilo, 0,424 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h, después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,166 g, rendimiento 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,79 (s a, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,60 (s, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 6,20 - 6,31 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,65 - 3,71 (m, 4H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 4H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 2,04 (t, J = 11,04 Hz, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 6H), 1,32 (t, J = 7,53 Hz, 3H); EM (m/z) 779,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 13:

- 45 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- Una solución de la 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (11,29 g, 80 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (13,93 g, 80 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (8,17 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (16,05 g, rendimiento 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 12,05 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- Se añadió en porciones hidruro sódico (0,949 g, 23,73 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (6,0 g, 15,82 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml). Después de 20 min, se añadió tiometóxido sódico (1,44 g, 17,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yodometano (4,95 ml, 79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con éter y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-15 %/hexanos) para dar 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (5,48 g, rendimiento 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,24 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM (m/z) 422,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- Una solución de 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (4,5 g, 8,54 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,85 g, 17,17 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para dar 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,74 g, rendimiento 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 4,11 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 454,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- Una solución de 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (4,95 g, 10,92 mmol) y ácido bromhídrico (30 ml, 552 mmol) en ácido acético (30 ml) se calentó a reflujo durante 5 d. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. EL precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (4,22 g, rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,51 (s a, 1 H), 11,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,78 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); EM (m/z) 426,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (6,92 g, 16,27 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,14 ml, 24,40 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió más cloruro de oxalilo (2,14 ml, 24,40 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y la mezcla acuosa se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (6,0 g, rendimiento 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,85 (s a, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,78 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,07 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); EM (m/z) 440,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 7-(etiloxi)-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- Se añadió lentamente yodoetano (1,10 ml, 13,65 ml) a una mezcla de 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,0 g, 6,83 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,67 g, 20,48 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 120 g de sílice, acetato de etilo al 0-20 %/cloruro de metileno) para proporcionar ácido 7-(etiloxi)-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,92 g,

rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 7,98 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 4,40 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H); EM (m/z) 468,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

5 Una suspensión de 7-(etiloxi)-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,92 g, 6,25 mmol), NBS (1445 g, 812 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,151 g, 0,625 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 548,0 (M+H<sup>+</sup>).

10 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

15 Una suspensión de 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,705 g, 3,12 mmol) y -(4-piperidinil)morfolina (0,691 g, 4,06 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,54 g, rendimiento 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 4,40 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,53 (s a, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 11,29 Hz, 2H), 2,38 (s a, 4H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 1,81 (t, *J* = 11,04 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 12,05 Hz, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H), 1,18 - 1,30 (m, 2H); EM (m/z) 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

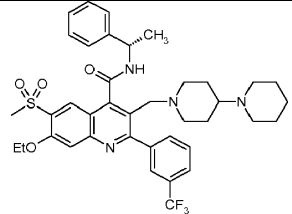
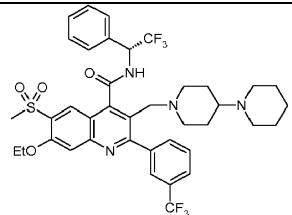
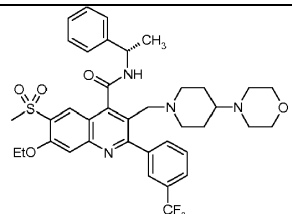
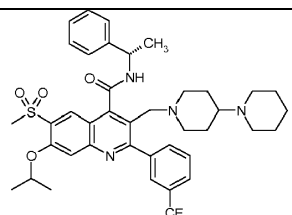
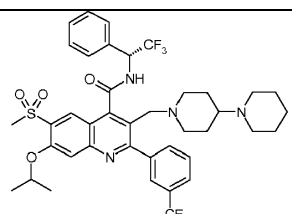
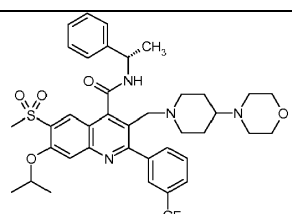
Ácido 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

25 Se añadió hidróxido potásico (1,36 g, 2,42 mmol) a una solución de 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,54 g, 2,423 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se concentró al vacío para retirar metanol. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar ácido 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (1,6 g, rendimiento >99 %) en forma de la sal potásica. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 4,34 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,53 (s a, 2H), 2,31 - 2,38 (m, 4H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 1,85 (t, *J* = 11,29 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 11,04 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 0,94 - 1,07 (m, 2H); EM (m/z) 622,2 (M+H<sup>+</sup>).

7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

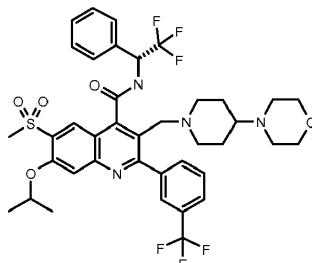
35 Ácido 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,200 g, 0,303 mmol), (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,069 g, 0,393 mmol), *N,N*-diisopropiletanamina (10,57 µl, 0,061 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (0,252 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,424 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,086 g, rendimiento 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 6,25 (quin, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 4,36 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 3,66 - 3,71 (m, 4H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,64 (s a, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 4H), 2,20 (s a, 1 H), 2,04 (t, *J* = 10,92 Hz, 1 H), 1,56 - 1,66 (m, 9H); EM (m/z) 779,3 (M+H<sup>+</sup>).

55 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 13 usando un yoduro de alquilo apropiado, sustituyendo 4-morfolinipiperidina con 1,4'-bipiperidina y reemplazando (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina por una bencilamina apropiada cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
14	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		723,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
15	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		777,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
16	7-(etiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		725,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
17	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		737,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
18	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		791,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
19	7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		739,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

## Ejemplo 20:

7-[(1-metiletiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## 5 Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Una solución de 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (11,29 g, 80 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (13,93 g, 80 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (8,17 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más y se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (16,05 g, rendimiento 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (0,949 g, 23,73 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (6,0 g, 15,82 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml). Después de 20 min, se añadió tiometóxido sódico (1,44 g, 17,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yodometano (4,95 ml, 79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con éter y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-15%/hexanos) para dar 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (5,48 g, rendimiento 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 - 8,01 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,24 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM (m/z) 422,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una solución de 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (4,5 g, 8,54 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,85 g, 17,17 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15%/cloruro de metileno) para dar 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,74 g, rendimiento 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 4,11 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 454,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Una solución de 3-metil-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (4,95 g, 10,92 mmol) y ácido bromhídrico (30 ml, 552 mmol) en ácido acético (30 ml) se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (4,22 g, rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,51 (s a, 1 H), 11,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); EM (m/z) 426,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (6,92 g, 16,27 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,14 ml, 24,40 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió más cloruro de oxalilo (2,14 ml, 24,40 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el

residuo se diluyó con agua y la mezcla acuosa se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (6,0 g, rendimiento 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); EM (m/z) 440,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### 3-metil-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Se añadió 2-yodopropano (2,32 g, 13,65 mmol) a una mezcla de 7-hidroxi-3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (3,0 g, 6,83 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,67 g, 20,48 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 120 g de sílice, acetato de etilo al 0-20 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-metil-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (2,97 g, rendimiento 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 5,11 (dt, *J* = 5,93, 11,98 Hz, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,42 - 1,45 (m, 3H), 1,42 (s, 3H); EM (m/z) 482,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 3-(bromometil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una mezcla de 3-metil-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (2,97 g, 6,17 mmol), NBS (1,427 g, 8,02 mmol) y difenilperoxianhidrido (0,149 g, 0,617 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-(bromometil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 562,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,732 g, 3,09 mmol) y 4-(4-piperidinil)morfolina (0,684 g, 4,02 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,6 g, rendimiento 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 - 7,93 (m, 2H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 5,11 (dt, *J* = 6,02, 12,05 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,51 - 3,56 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 11,29 Hz, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 1,81 (t, *J* = 10,92 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 12,55 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,20 - 1,29 (m, 2H); EM (m/z) 650,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ácido 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico

Se añadió hidróxido potásico (1,38 g, 24,63 mmol) a una solución de 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,6 g, 2,463 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se retiró a presión reducida. La mezcla residual se acidificó a pH 6 con HCl 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (1,5 g, rendimiento 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,91 Hz, 2H), 7,79 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,08 (dt, *J* = 5,93, 11,98 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 11,29 Hz, 2H), 2,53 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 4H), 2,34 (s, 1H), 1,78 (d, *J* = 12,30 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,22 - 1,39 (m, 3H); EM (m/z) 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida

Una solución de ácido 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,200 mg, 0,315 mmol), (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,072 g, 0,409 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (10,99 µl, 0,063 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (0,262 ml de una solución al 50 % de acetato de etilo, 0,440 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

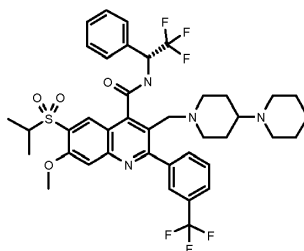


con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire 30 x 100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 25-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarcboxamida (0,137 g, rendimiento 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,85 (s a, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 3H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 6,25 (t, J = 6,90 Hz, 1 H), 4,91 (dt, J = 6,02, 12,05 Hz, 1 H), 3,65 - 3,72 (m, 5H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,64 (s a, 1 H), 2,38 - 2,45 (m, 4H), 2,20 (s a, 1 H), 2,03 (t, J = 10,67 Hz, 1 H), 1,66 (s a, 4H), 1,59 (d, J = 11,54 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); EM (m/z) 793,3 (M+H<sup>+</sup>).

pCl50 FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,2

#### 10 Ejemplo 21

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarcboxamida



Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxílico

15 Una solución de 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (13,6 g, 96 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (16,78 g, 96 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (9,84 g, 96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxílico (17,9 g, rendimiento 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>TM</sup> 14,34 (s a, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-metil-6-[(1-metiletil)tio]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo

25 Se añadió hidruro sódico (1,265 g, 31,6 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxílico (8,0 g, 21,09 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió 2-propanotiolato sódico (2,53 g, 23,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaH (1,27 g de dispersión al 60 % en aceite mineral, 31,6 mmol) y 2-propanotiolato sódico (2,53 g, 23,20 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (3,96 ml, 63,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)tio]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo (5,5 g, rendimiento 58 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 450,1 (M+H<sup>+</sup>).

35 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo

40 Una solución de 3-metil-6-[(1-metiletil)tio]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo (5,5 g, 4,04 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,819 g, 8,12 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 min, antes de extraerse con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo (1,76 g, rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 3,83 (quin, J = 6,78 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (m/z) 482,1 (M+H<sup>+</sup>).

45 3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo

Una mezcla de 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarcboxilato de metilo (1,76 g, 3,66 mmol), NBS (0,846 g, 4,75 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,089 g, 0,366 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el

disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 562,0 (M+H<sup>+</sup>).

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

- 5 Una suspensión de 3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,025 g, 1,83 mmol) y 1,4'-bipiperidina (0,400 g, 2,379 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,94 g, rendimiento 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,82 (s, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 1 H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (quin, J = 6,84 Hz, 1 H), 3,61 (s a, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,31 - 2,44 (m, 2H), 2,07 (s a, 1 H), 1,76 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 1 H), 1,41 - 1,61 (m, 6H), 1,24 - 1,39 (m, 5H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (m/z) 648,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- 20 Se añadió hidróxido potásico (0,814 g, 14,51 mmol) a una solución de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,94 g, 1,451 mmol) en metanol (60 ml) y agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se retiró a presión reducida, el residuo se acidificó a pH 6 y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,73 g, rendimiento 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (dt, J = 6,81, 13,74 Hz, 1 H), 3,55 (s a, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,79 (s a, 3H), 2,05 (s a, 3H), 1,76 - 1,96 (m, 6H), 1,40 - 1,55 (m, 3H), 1,23 - 1,30 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); EM (m/z) 634,2 (M+H<sup>+</sup>).

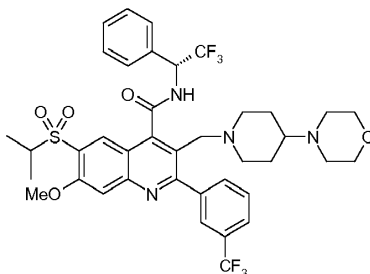
3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

- 30 Una solución de ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,330 g, 0,521 mmol), (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,143 g, 0,677 mmol), N,N-diisopropiletanamina (0,018 ml, 0,104 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (0,434 ml en una solución al 50 % de acetato de etilo, 0,729 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,341 g, rendimiento 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,03 (s a, 1H), 8,80 (s, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 2H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 3H), 6,21 - 6,31 (m, 1 H), 4,09 (s, 3H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,60 - 3,69 (m, 1 H), 3,52 - 3,60 (m, 1 H), 2,67 (s a, 1 H), 2,40 (s a, 4H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 2,14 (s a, 1H), 1,50 - 1,71 (m, 9H), 1,42 (s a, 2H), 1,32 - 1,39 (m, 6H), 1,15 - 1,28 (m, 1H); EM (m/z) 791,3 (M+H<sup>+</sup>).

pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,4

## Ejemplo 22

6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## 5 Ruta 1:

Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Una solución de 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (13,6 g, 96 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (16,78 g, 96 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (9,84 g, 96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (17,9 g, rendimiento 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,34 (s a, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 12,05 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-metil-6-[(1-metiletil)tiol]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió hidruro sódico (1,265 g, 31,6 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (8,0 g, 21,09 mmol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió 2-propanotiolato sódico (2,53 g, 23,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con más porciones de NaH (1,27 g de dispersión al 60 % en aceite mineral, 31,6 mmol) y 2-propanotiolato sódico (2,53 g, 23,20 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (3,96 ml, 63,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)tiol]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (5,5 g, rendimiento 58 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 450,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una solución de 3-metil-6-[(1-metiletil)tiol]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (5,5 g, 4,04 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,819 g, 8,12 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 min, antes de extraerse con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,76 g, rendimiento 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 3,83 (quin, J = 6,78 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (m/z) 482,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una mezcla de metilo 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato (1,76 g, 3,66 mmol), NBS (0,846 g, 4,75 mmol) y difenilperoxianhidrido (0,089 g, 0,366 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se calentó a 100 °C y se calentó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (m/z) 562,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,025 g, 1,83 mmol) y 4-(4-piperidinil)morfolina (0,405 g, 2,379 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,77 g, rendimiento 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (quin, J = 6,78 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,53 (s a, 4H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,38 (s a, 4H), 2,00 (t, J = 10,54 Hz, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,62 (d, J = 11,04 Hz, 2H), 1,24 - 1,30 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (m/z) 650,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió hidróxido potásico (0,665 g, 11,85 mmol) a una solución de 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,77 g, 1,185 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se retiró a presión reducida, y el residuo se acidificó a aproximadamente pH 6 con HCl 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,67 g, rendimiento 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,91 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 7,70 (s, 1 H), 4,05 - 4,12 (m, 5H), 3,81 (dt, J = 6,87, 13,61 Hz, 1H), 3,57 (s a, 4H), 3,01 (d, J = 9,79 Hz, 2H), 2,41 - 2,49 (m, 4H), 2,31 - 2,40 (m, 1 H), 1,78 (d, J = 11,54 Hz, 2H), 1,24 - 1,41 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (m/z) 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

Una solución de ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,220 g, 0,346 mmol), (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,095 g, 0,450 mmol), N,N-diisopropiletanamina (0,012 ml, 0,069 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano (0,288 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,485 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,218 g, rendimiento 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 3H), 6,19 - 6,29 (m, 1 H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (quin, J = 6,84 Hz, 1 H), 3,64 - 3,71 (m, 4H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 2,62 (s a, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 4H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 2,03 (t, J = 10,92 Hz, 1 H), 1,56 - 1,71 (m, 3H), 1,47 - 1,56 (m, 1 H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,22 - 1,32 (m, 1 H), 1,08 - 1,22 (m, 1 H); EM (m/z) 793,2 (M+H<sup>+</sup>). pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,2

Ruta 2:

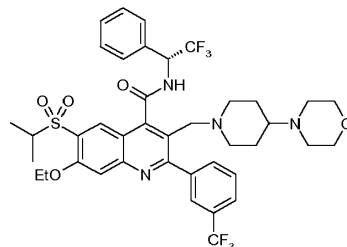
Alternativamente, se preparó 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo usando 4-bromo-3-(metiloxi)anilina (procedimientos descritos para la síntesis de la Preparación del intermedio 7).

Después, se convirtió 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo a 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida mediante procedimientos de brominación, desplazamiento amina, hidrólisis y acoplamiento amida análogos como los que se describieron en el Ejemplo 22, Ruta 1.

55

## Ejemplo 23

7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## 5 Ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió gota a gota 3-(trifluorometil)benzaldehído (21,54 g, 124 mmol) a una solución de 4-bromo-3-(metiloxi)anilina (25 g, 124 mmol) en etanol (300 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h y se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (12,63 g, 124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró para recoger el precipitado, y el sólido se lavó con etanol y se secó para dar ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (426 g, rendimiento 78 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 442,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (42,6 g, 97 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (12,71 ml, 145 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió MeOH (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, cloruro de metileno de 40-100 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (29,8 g, rendimiento 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM (m/z) 455,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

A una solución de 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (10,0 g, 22,01 mmol) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (8,39 g, 44,0 mmol) y isopropanosulfonato sódico (5,73 g, 44,0 mmol). La mezcla se evacuó, se purgó con N<sub>2</sub> tres veces y se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con yodometano (4,13 ml, 66,0 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y agua (150 ml), se agotó durante 30 min y se filtró a través de Celite<sup>®</sup>. El filtrado se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-30 %/cloruro de metileno) para dar 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,55 g, rendimiento 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 4,09 (s, 6H), 3,83 (quin, J = 6,84 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); EM (m/z) 482,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 7-hidroxi-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió lentamente ácido bromhídrico (80 ml, 1467 mmol) a una solución de 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (14,13 g, 29,3 mmol) en ácido acético (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar ácido 7-hidroxi-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (12,5 g, rendimiento 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s a, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,91 (dt, J = 6,81, 13,74 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (m/z) 454,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 7-hidroxi-3-metil-6-(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 7-hidroxi-3-metil-6-(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (12,5 g, 27,6 mmol) en diclorometano (120 ml). Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (3,62 ml, 41,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 7-

hidroxi-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 468,1 (M+H<sup>+</sup>).

7-(etiloxi)-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

5 Se añadió lentamente yodoetano (3,35 ml, 41,4 mmol) a una mezcla de 7-hidroxi-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (12,90 g, 27,6 mmol) y carbonato de cesio (27,0 g, 83 mmol) en sulfóxido de dimetilo (150 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, acetato de etilo al 0-20 %/cloruro de metileno) para proporcionar un residuo sólido que se trituró a partir de metanol para dar 7-(etiloxi)-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (11,39 g, rendimiento 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 4,39 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,85 (quin, J = 6,84 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (m/z) 496,1 (M+H<sup>+</sup>).

15 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 7-(etiloxi)-3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,5 g, 19,17 mmol), *N*-bromosuccinimida (4,09 g, 2,01 mmol), y peróxido de benzoilo (0,464 g, 1,917 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se calentó a reflujo (100 °C) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 576,0 (M+H<sup>+</sup>).

20 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una solución de 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,5 g, 6,09 mmol), 4-(4-piperidinil)morfolina (1,778 g, 7,31 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,13 ml, 12,19 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre una solución al 10 % de carbonato sódico y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se extrajo con HCl 2 N (tres veces). Los extractos acuosos se enfriaron en un baño de hielo y se ajustó a pH 12 con NaOH 6 N. El sólido precipitado se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,3 g, rendimiento 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 664,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

35 Una suspensión en agitación de 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,3 g, 1,959 mmol) e hidróxido potásico (0,879 g, 15,67 mmol) en metanol (15 ml) y agua (3,75 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se repartió entre agua y cloruro de metileno y se enfrió en un baño con hielo. El pH se ajustó a 5/6 con HCl 2 N y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar ácido 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (1,3 g, rendimiento 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,37 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 4,10 (s a, 2H), 3,84 (quin, J = 6,80 Hz, 1 H), 3,56 (s a, 4H), 3,02 (d, J = 11,08 Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 2,44 (s a, 4H), 2,33 (s a, 1H), 1,79 (d, J = 12,34 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 6,92 Hz, 3H), 1,26 - 1,39 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); EM (m/z) 650,2 (M+H<sup>+</sup>).

7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

50 Se añadió T3P en acetato de etilo (1,273 ml de una solución al 50 %, 2,001 mmol) a una solución en agitación de ácido 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (1 g, 1,539 mmol), [(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina (0,391 g, 1,847 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,538 ml, 3,08 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, metanol al 0-5 %/cloruro de metileno) para proporcionar 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,450 g, rendimiento 34 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (s a, 1 H), 8,48 (s a, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 7,55 Hz, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 2H),

7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 3H), 6,20 (quin,  $J = 8,81$  Hz, 1 H), 4,39 (q,  $J = 6,80$  Hz, 2H), 3,72 - 3,86 (m, 1 H), 3,50 (s a, 4H), 3,44 (s a, 1 H), 3,18 (s a, 1 H), 2,39 (s a, 1H), 2,33 (s a, 1H), 2,26 (s a, 4H), 2,11 (s a, 1H), 1,68 (s a, 2H), 1,53 (s a, 1 H), 1,44 (t,  $J = 6,80$  Hz, 3H), 1,12 - 1,37 (m, 7H), 0,74 - 0,99 (m, 2H); EM (m/z) 807,2 (M+H<sup>+</sup>).

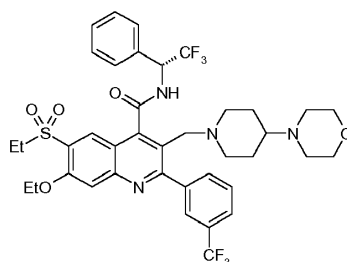
pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8,2

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 23 sustituyendo 4-morfolinopiperidina con 1,4'-bipiperidina o 4-(1-pirrolidinil)piperidina cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
24	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		805,3 (M+H <sup>+</sup> )
25	7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		791,2 (M+H <sup>+</sup> )

## 10 Ejemplo 26

7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida



Ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- 15 A una solución de 4-fluoro-3-(metiloxi)anilina (25,0 g, 177 mmol) en etanol (300 ml) se le añadió gota a gota 3-(trifluorometil)benzaldehído (30,8 g, 177 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h y se añadió gota a gota ácido 2-oxobutanóico (18,08 g, 177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para dar ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (29,1 g, rendimiento 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,34 (s a, 1 H), 7,94 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 7,78$  Hz, 1 H), 7,77 (t,  $J = 7,65$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 12,05$  Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

- 25 A una solución de ácido 6-fluoro-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (19,5 g, 51,4 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió lentamente ácido bromhídrico (140 ml, 2,57 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (18,57 g, rendimiento 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,27 (s a, 1 H), 11,04 (s, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 2H), 7,87 (d,  $J = 7,78$  Hz, 1 H), 7,76 (t,  $J = 7,65$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,76$  Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 2,34

(s, 3H); EM (m/z) 366,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

5 A una suspensión de ácido 6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (9,0 g, 24,64 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C se le añadieron 5 gotas de DMF. Se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (3,24 ml, 37,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de cloruro de oxalilo (3,24 ml, 37,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió metanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (m/z) 380,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 7-(etiloxi)-6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

15 A una mezcla de 6-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,35 g, 24,64 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,08 g, 73,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente yodometano (3,98 ml, 49,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 120 g de sílice, acetato de etilo 0-20 %/cloruro de metileno) para proporcionar 7-(etiloxi)-6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,35 g, rendimiento 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 - 7,99 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 12,30 Hz, 1 H), 4,30 (q, *J* = 7,03 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H); EM (m/z) 408,1 (M+H<sup>+</sup>).

20 7-(etiloxi)-6-(etiloxi)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

25 A una solución de 7-(etiloxi)-6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,35 g, 22,95 mmol) en sulfóxido de dimetilo (150 ml) se le añadió etanotiolato sódico (6,44 g, 68,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió yodometano (7,18 ml, 115 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(etiloxi)-6-(etiloxi)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 450,1 (M+H<sup>+</sup>).

30 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

35 A una solución de 7-(etiloxi)-6-(etiloxi)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (10,32 g, 22,95 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió oxone (35,3 g, 57,4 mmol) en agua (75 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 0-15 %/cloruro de metileno) para dar 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,11 g, rendimiento 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 4,39 (q, *J* = 6,94 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,56 (q, *J* = 7,28 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H); EM (m/z) 482,1 (M+H<sup>+</sup>).

40 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

45 Una mezcla de 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,11 g, 18,92 mmol), *N*-bromosuccinimida (4,38 g, 24,60 mmol) y difenilperoxianhídrido (0,458 g, 1,892 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 562,0 (M+H<sup>+</sup>).

50 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

55 Una suspensión de 3-(bromometil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,54 g, 6,31 mmol) y 4-(4-piperidinil)morfolina (1,397 g, 8,20 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,09 g, rendimiento 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1 H), 7,90 (t, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 4,39 (q, *J* =



6,94 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,50 - 3,64 (m, 9H), 2,63 (d,  $J = 11,29$  Hz, 2H), 2,38 (s a, 4H), 1,95 - 2,05 (m, 1 H), 1,81 (t,  $J = 11,17$  Hz, 2H), 1,61 (d,  $J = 11,54$  Hz, 2H), 1,45 (t,  $J = 7,03$  Hz, 3H), 1,19 - 1,30 (m, 2H), 1,15 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H); EM (m/z) 650,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolin- carboxílico

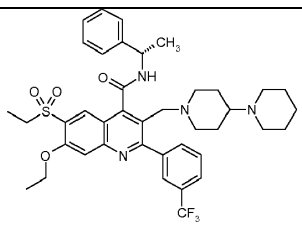
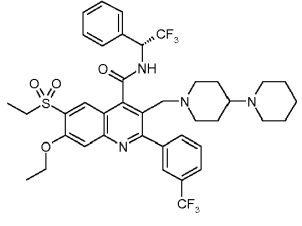
5 Se añadió hidróxido potásico (1,805 g, 32,2 mmol) a una solución de 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,09 g, 3,22 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El metanol se retiró a presión reducida y la solución acuosa restante se acidificó a pH 6 y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (1,82 g, rendimiento 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,80 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,37 (q,  $J = 6,94$  Hz, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,50 - 3,62 (m, 6H), 2,99 (s a, 2H), 2,31 - 2,59 (m, 6H), 1,79 (d,  $J = 12,30$  Hz, 2H), 1,45 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H), 1,23 - 1,41 (m, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H); EM (m/z) 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

15 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

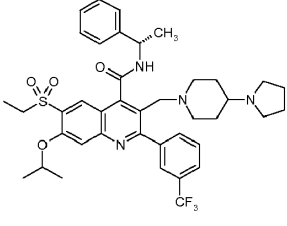
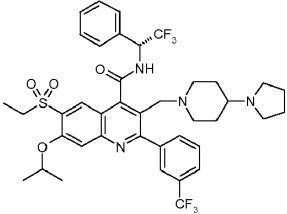
Se añadió T3P (2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, 0,262 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,440 mmol) a una solución de ácido 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,200 g, 0,315 mmol), (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (0,087 g, 0,409 mmol), N,N-diisopropiltilamina (10,99  $\mu$ l, 0,063 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,165 g, rendimiento 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,75 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 3H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 6,25 (s a, 1 H), 4,29 - 4,39 (m, 2H), 3,64 - 3,71 (m, 4H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 3,48 (q,  $J = 7,03$  Hz, 2H), 2,63 (s a, 1 H), 2,37 - 2,46 (m, 4H), 2,22 (s a, 1 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 1,67 (s a, 4H), 1,58 (t,  $J = 6,90$  Hz, 3H), 1,50 (s a, 1 H), 1,31 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H), 1,08 - 1,24 (m, 1 H); EM (m/z) 793,2 (M+H<sup>+</sup>).

pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8

35 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 26 usando un yoduro de alquilo apropiado, sustituyendo 4-morfolinipiperidina con 1,4'-bipiperidina o 4-(1-pirrolidinil)piperidina, y reemplazando (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina por (1S)-1-feniletanamina cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

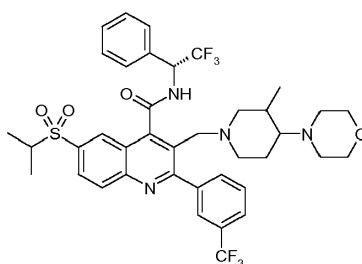
Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
27	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		737,3 (M+H <sup>+</sup> )
28	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		791,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
29	7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		739,3 (M+H <sup>+</sup> )
30	7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletíl]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		723,3 (M+H <sup>+</sup> )
31	7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		777,3 (M+H <sup>+</sup> )
32	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletíl)oxi]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		751,3 (M+H <sup>+</sup> )
33	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletíl)oxi]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		805,3 (M+H <sup>+</sup> )
34	6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletíl)oxi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		753,3 (M+H <sup>+</sup> )
35	6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletíl)oxi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		807,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
36	6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)oxi]-N-[(1S)-1-feniletíl]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		737,3 (M+H <sup>+</sup> )
37	6-(etilsulfonil)-7-[(1-metiletil)oxi]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		791,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ejemplo 38

6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida



5

Ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se disolvió 5-fluoroisatina (61,3 g, 371 mmol) en etanol (564 ml) para proporcionar una solución de color rojo oscuro. Se disolvió KOH (125 g, 2226 mmol) en agua (226 ml) y la solución se añadió lentamente a la solución de isatina. Se añadió 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (75 g, 371 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se neutralizó con HCl concentrado (208 ml, 2597 mmol). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al aire. El material sólido se aplastó y se volvió a suspender en etanol/agua 1:1 (800 ml). La suspensión se volvió a calentar a reflujo durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol/agua 1:1 (100 ml) y se secó. El material sólido se aplastó y se volvió a suspender en 1:1 etanol/agua (800 ml). La suspensión se volvió a calentar a reflujo durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol/agua 1:1 (100 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 6 h para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (118,3 g, rendimiento 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,41 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 5,65, 9,16 Hz, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 2,76, 9,79 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3H); EM (m/z) 350,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se trató ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (90 g, 258 mmol) con KOH (14,48 g, 258 mmol) en agua. La solución se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (tres veces). El sólido resultante se disolvió en sulfóxido de dimetilo (1 l) y se añadió 2-propanotiolato sódico (57,0 g, 581 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeI (0,048 l, 774 mmol). Después de agitarse durante 1 h, se añadió lentamente agua (500 ml) y se agitó. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. La torta de filtro se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 l) y se enfrió en un baño con hielo. Se añadió Oxone (317 g, 516 mmol) como una solución en agua (1,5 l). El baño con hielo se retiró y se continuó agitando durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Os extractos de THF y cloruro de metileno se combinaron, se concentraron a aproximadamente 1 l, se diluyó con cloruro de metileno (500 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo de color pardo. Se añadió metanol y la solución se calentó a reflujo con agitación. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El

30

precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó a presión reducida para proporcionar 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (114 g, rendimiento 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 - 8,36 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3H), 3,47 (quin, J = 6,71 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); EM (m/z) 452,1 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una suspensión de 3-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,25 g, 2,77 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,641 g, 3,60 mmol) y peróxido de benzoilo (0,067 g, 0,277 mmol) en tetracloruro de carbono (27 ml) se calentó a 100 °C durante 19 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida.

El residuo se suspendió en acetonitrilo (20 ml), y se añadieron hidrócloruro de 3-metil-piperidin-4-ona (0,497 g, 3,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,209 ml, 6,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se cargó sobre florisil y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, 12 g de sílice, acetato de etilo al 5-40 %/hexanos, 12 g de sílice) para proporcionar 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,24 g, rendimiento 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35-8,41 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 2,01, 8,81 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (t, J = 8,94 Hz, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 4,08 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (quin, J = 6,74 Hz, 1 H), 2,87 (dd, J = 5,04, 10,07 Hz, 2H), 2,22 - 2,47 (m, 3H), 2,06 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,77 (d, J = 6,55 Hz, 3H); EM (m/z) 563,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico

Se añadió hidróxido sódico (11,02 ml de una solución 2 M, 22,04 mmol) a una solución de color amarillo de 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,24 g, 2,204 mmol) en metanol (11,02 ml) y tetrahidrofurano (11,02 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,95 g, rendimiento 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 2H), 7,96 - 8,05 (m, 2H), 7,83 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 7,68 Hz, 1 H), 3,71 (s, 2H), 3,49 (dt, J = 6,77, 13,41 Hz, 1 H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 2,32 (m, 3H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,70 (d, J = 6,55 Hz, 3H); EM (m/z) 549,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida

Se añadieron T3P (propilfosfónico anhídrido) (0,698 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 1,185 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,478 ml, 2,73 mmol) y [(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina (0,251 g, 1,185 mmol) a una suspensión de ácido 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,5 g, 0,911 mmol) en diclorometano (1402 ml) a 0 °C. Después de 90 min, se añadió más T3P (propilfosfónico anhídrido, 0,349 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,593 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y la solución se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre florisil y se purificó usando cromatografía en columna (ISCO, 12 g de sílice, acetato de etilo al 5-40 %/hexanos) para proporcionar 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida (0,431 g, rendimiento 67 %). EM (m/z) 706,3 (M+H<sup>+</sup>).

6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida

Se añadieron ácido acético (9,73 µl, 0,170 mmol), morfolina (0,030 g, 0,340 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,048 g, 0,227 mmol) a una suspensión de 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida (0,080 g, 0,113 mmol) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La solución se diluyó con agua (3 ml) y cloruro de metileno (5 ml) y se vertió en una frita hidrófoba para separar las fases. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire C18, 30 x 100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 35-69 % /H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[(3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida (0,040 g, rendimiento 45 %) como una mezcla de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,125 (s, J = 4 Hz, 0,5H), 10,045 (d, J = 4 Hz, 0,5H), 8,38 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 7,97 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,63 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 6,24 (aparente q, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 1 H), 2,40 - 2,05 (m, 5H), 1,95 - 0,75 (m, 14H), 0,410 (d, J = 6 Hz, 1,7H), 0,295 (d, J = 4 Hz, 1,3 H), EM (m/z) 777,3 (M+H<sup>+</sup>).

pCl<sub>50</sub> FLIPR TRPV4 de ser humano = 8

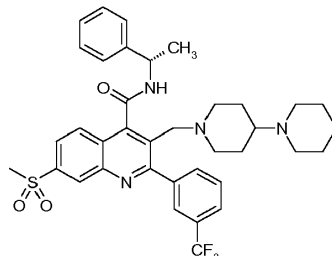
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 38 sustituyendo pirrolidina o piperidina con morfolina cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
39	6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletal]-4-quinolincaroamidato		761,3 (M+H <sup>+</sup> )
40	3-[(3'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletal]-4-quinolincaroamidato		775,2 (M+H <sup>+</sup> )

5

## Ejemplo 41

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletal]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroamidato



Ácido 3-metil-7-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico

10 Una solución de 3-(metiltio)anilina (1,392 g, 10,0 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (1,741 g, 10,0 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (1,021 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y el material sólido se recogió para dar ácido 3-metil-7-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico (0,62 g, rendimiento 16 %). EM (m/z) 378,0 (M+H<sup>+</sup>).

15 3-metil-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo

Se suspendió ácido 3-metil-7-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilico (1,67 g, 4,43 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). Se añadió DMF (3 gotas) seguido de cloruro de oxalilo (0,581 ml, 6,64 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en metanol (50 ml) y se añadió lentamente trietilamina (1,23 ml, 8,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-metil-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo (1,75 g). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 392,1 (M+H<sup>+</sup>).

25 3-metil-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo

Una solución de 3-metil-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroilato de metilo (1,75 g, 4,47 mmol) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (1,697 g, 9,84 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla

se extrajo con cloruro de metileno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 10-40 %/hexanos) para proporcionar 3-metil-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,20 g, rendimiento 63 %). EM (m/z) 424,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 3-(bromometil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una mezcla de 3-metil-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,20 g, 2,83 mmol), NBS (0,656 g, 3,68 mmol), y difenilperoxianhídrido (0,069 g, 0,283 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 504,0 (M+H<sup>+</sup>).

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (0,713 g, 1,42 mmol) y 1,4'-bipiperidina (0,311 g, 1,846 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, MeOH al 0-10 % con NH<sub>3</sub> al 0,1 % /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (0,730 g, rendimiento 87 %). EM (m/z) 590,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico

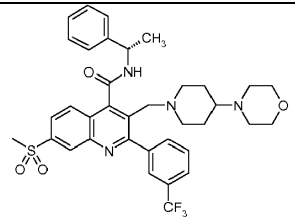
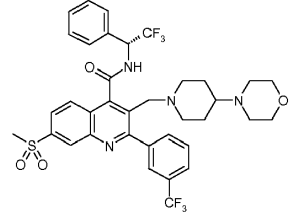
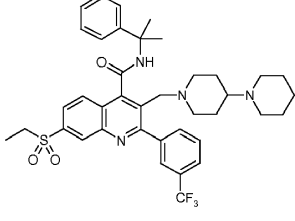
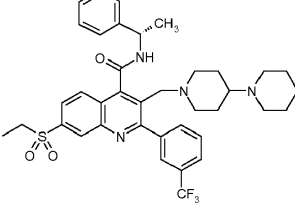
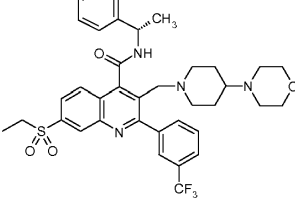
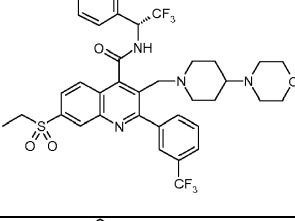
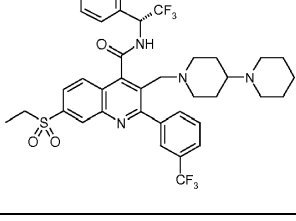
Se añadió hidróxido potásico (347 mg, 6,19 mmol) en agua (5 ml) a una solución de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (0,730 g, 1,24 mmol) en etanol (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, antes el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 5-6 con HCl 2 N y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó mediante azeotropía con benceno para dar ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,650 g, rendimiento 91 %). EM (m/z) 576,2 (M+H<sup>+</sup>).

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida

Una mezcla de ácido 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,100 g, 0,174 mmol), (1S)-1-feniletanamina (0,032 g, 0,261 mmol), EDC (0,167 g, 0,869 mmol), HOBT (0,027 g, 0,174 mmol), y N,N-diisopropiletanamina (0,303 ml, 1,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de calentarse a 50 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, MeCN al 30-80 % /H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, el acetonitrilo se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida (0,086 g, rendimiento 73 %). EM (m/z) 679,3 (M+H<sup>+</sup>).

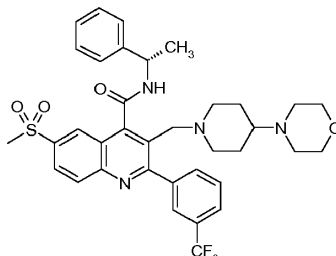
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 41 comenzando con una anilina apropiada, sustituyendo 1,4'-bipiperidina con 4-morfolinipiperidina y reemplazando (1S)-1-feniletanamina por una bencilamina apropiada cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
42	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida		679,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
43	7-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		681,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
44	7-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		735,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
45	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonyl)- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		707,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
46	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		693,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
47	7-(etilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		695,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
48	7-(etilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		749,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
49	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		747,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

## Ejemplo 50

6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida



## 5 Ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió lentamente hidróxido potásico (20,39 g, 363 mmol) en agua (40 ml) a una suspensión de 5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (10,0 g, 60,6 mmol) en etanol (100 ml). Se añadió 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (12,24 g, 60,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó con éter (3 veces). La mezcla acuosa se refrigeró y se ajustó a pH~3 con HCl concentrado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (21,2 g, rendimiento >99 %). EM (m/z) 350,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (11,2 g, 32,1 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (4,21 ml, 48,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió metanol (30 ml) a la mezcla, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado hasta que se hizo básico. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 120 g de Sílice, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos) para dar 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (9,6 g, rendimiento 82 %). EM (m/z) 364,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 6-fluoro-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,4 g, 6,61 mmol) y tiometóxido sódico (1,158 g, 16,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaH (0,264 mg, 6,61 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (1m5 g, 9,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 120 g de Sílice, acetato de etilo al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,54 g, rendimiento 95 %). EM (m/z) 392,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una solución de 3-metil-6-(metiltio)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato (2,45 g, 6,26 mmol) y ácido 3-cloroperoxi benzoico (2,376 g, 13,77 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante una noche. Se añadieron lentamente NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 10-60 %/hexanos) para dar 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,59 g, rendimiento 98 %). EM (m/z) 424,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato (2,59 g, 6,12 mmol), NBS (1,42 g, 7,95 mmol), y difenilperoxianhidrido (0,148 g, 0,612 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al para dar 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 504,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 45 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,07 g,



6,12 mmol) y 4-(4-piperidinil)morfolina (1,36 g, 7,96 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Biotage RP, MeCN al 0-50 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,0 g, rendimiento 83 %). EM (m/z) 592,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió hidróxido potásico (1,42 g, 25,4 mmol) a una solución de 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (3,0 g, 5,07 mmol) en metanol (60 ml) y agua (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se ajustó a pH~5-6 con HCl 2 N y se extrajo con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (2,73 g, rendimiento 81 %). EM (m/z) 578,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida

Una mezcla de ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,200 g, 0,346 mmol), (1S)-1-feniletanamina (0,063 g, 0,519 mmol), EDC (0,266 g, 1,39 mmol), HOBT (0,053 g, 0,346 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,605 ml, 3,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire, columna 30 x 75 mm, 50 ml/min, MeCN al 20-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloruro de metileno (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida (0,116 g, rendimiento 47 %). EM (m/z) 681,3 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 50 usando una 5-fluoro-1H-indol-2,3-diona apropiada en la primera etapa, un tiolato apropiado en la tercera etapa, sustituyendo 4-morfolinipiperidina con 1,4'-bipiperidina en la sexta etapa, y reemplazando (1S)-1-feniletanamina con una bencilamina apropiada en la última etapa cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
51	6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		735,2 (M+H <sup>+</sup> )
52	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		693,3 (M+H <sup>+</sup> )
53	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		747,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
54	6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		695,3 (M+H <sup>+</sup> )
55	6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		749,2 (M+H <sup>+</sup> )
56	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletíl)sulfonil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		707,3 (M+H <sup>+</sup> )
57	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletíl)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		761,3 (M+H <sup>+</sup> )
58	6-[(1-metiletíl)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		709,3 (M+H <sup>+</sup> )
59	7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		716,2 (M+H <sup>+</sup> )
60	7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		770,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
61	6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		763,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

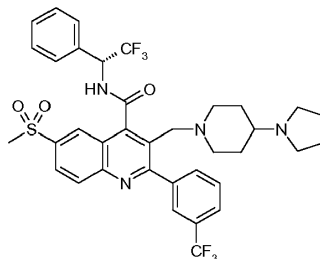
5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 50 sustituyendo una 5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona apropiada en la primera etapa, seleccionado un tiolato apropiado en la tercera etapa, sustituyendo 4-morfolinipiperidina con 1,4'-bipiperidina en la sexta etapa, sustituyendo el procedimiento T3P usado en la última etapa del Ejemplo 26 por el procedimiento EDC/HOBT en la última etapa y reemplazando (1*S*)-1-feniletanamina con una bencilamina apropiada en la última etapa cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
62	6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		762,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
63	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		767,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
64	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		714,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
65	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		728,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
66	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		781,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
67	7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		730,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
68	7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		784,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
69	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		742,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
70	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		796,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
71	7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		744,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
72	7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-{[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		798,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

## Ejemplo 73

6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida



5 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

A una suspensión de 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (4,5 g, 10,63 mmol) en tetracloruro de carbono (53,1 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,459 g, 13,82 mmol) y peróxido de benzoílo (0,257 g, 1,063 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h, se añadieron más porciones de N-bromosuccinimida (0,3 equiv., 0,568 g, 3,19 mmol) y peróxido de benzoílo (0,257 g, 1,063 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al para dar 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) 503,9 (M+H<sup>+</sup>).

6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo

Una suspensión de color naranja de 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,068 g, 2,126 mmol) y 4-(1-pirrolidinil)piperidina (0,492 g, 3,19 mmol) en acetonitrilo (14,17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 12 g de sílice, metanol al 5-10 %/diclorometano) para dar 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,14 g, rendimiento 88 %). EM (m/z) 576,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico

Se añadió hidróxido potásico (0,551 g, 9,82 mmol) a una suspensión de color naranja de 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxilato de metilo (1,13 g, 1,963 mmol) en metanol (19,63 ml) y agua (6,54 ml). La mezcla se calentó a 65 °C. Se añadió metanol adicional (10 ml) y la mezcla se calentó durante una noche durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 4-5 con HCl 2 N. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,700 g). El filtrado se concentró a un volumen de aproximadamente 3 ml y el precipitado sólido se recogió por filtración para proporcionar más ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,153 g; 0,853 g total, rendimiento combinado del 73 %). EM (m/z) 562,2 (M+H<sup>+</sup>).

30 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida

Una suspensión de ácido 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxílico (0,125 g, 0,223 mmol), [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina (0,061 g, 0,289 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,117 ml, 0,668 mmol) y T3P (propilfosfónico anhídrido, 0,170 ml de una solución al 50 % p/v en acetato de etilo, 0,289 mmol) en diclorometano (3,42 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron más porciones de [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina (0,031 g, 0,145 mmol) y T3P (propilfosfónico anhídrido, 0,085 ml de una solución al 50 % p/v en acetato de etilo, 0,145 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se vertió a través de una frita hidrófoba. La fase orgánica se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 4 g de sílice, metanol al 1-6 %/cloruro de metileno) para proporcionar 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaboxamida (0,048 g, rendimiento 28 %). EM (m/z) 719,2 (M+H<sup>+</sup>).

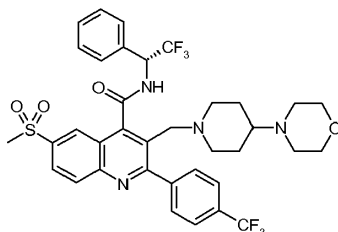
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 73 usando un sulfinato apropiado en la tercera etapa, sustituyendo 4-(1-pirrolidinil)piperidina con una amina secundaria apropiada y usando opcionalmente una base amina (Et<sub>3</sub>N o DIPEA) si se requiere en la quinta etapa y reemplazando [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina por una bencilamina apropiada en la etapa final cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
74	6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		665,2 (M+H <sup>+</sup> )
75	3-({4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		737,2 (M+H <sup>+</sup> )
76	3-({4-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		683,2 (M+H <sup>+</sup> )
77	3-[(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		769,2 (M+H <sup>+</sup> )
78	3-[(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		715,2 (M+H <sup>+</sup> )
79	3-[(3S)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		749,2 (M+H <sup>+</sup> )
80	3-[(3S)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		695,2 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
81	3-[[ <i>(3R)</i> -3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[( <i>1R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		749,2 (M+H <sup>+</sup> )
82	3-[[ <i>(3R)</i> -3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[( <i>1S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		695,2 (M+H <sup>+</sup> )
83	6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-({4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)- <i>N</i> -[( <i>1R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		787,2 (M+H <sup>+</sup> )
84	6-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -[( <i>1S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-({4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-4-quinolincarboxamida		733,2 (M+H <sup>+</sup> )
85	3-[[3-(metiloxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[( <i>1R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		763,2 (M+H <sup>+</sup> )
86	3-[[4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[( <i>1R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		751,2 (M+H <sup>+</sup> )
87	3-[[4-(dietilamino)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[( <i>1R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		721,3 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 88

6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidá



## 5 Ácido 6-bromo-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácídico

Una solución de hidróxido potásico (13,08 g, 233 mmol) en agua (25,2 ml) se añadió lentamente a una solución de 5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (9,76 g, 38,9 mmol) en etanol (63,1 ml). Se añadió 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (8,64 g, 42,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente, el residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó tres veces con Et<sub>2</sub>O. La mezcla acuosa se refrigeró y se añadió HCl concentrado hasta que la solución tuvo pH 3. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida en un baño de agua a 100 °C. El producto se obtuvo en forma de un polvo de color pardo claro (15,6 g, 98 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 412,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-bromo-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácido de metilo

Se añadieron ácido 6-bromo-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácídico (15,6 g, 38,0 mmol), sulfóxido de dimetilo (DMSO) (190 ml), yoduro de metilo (4,76 ml, 76 mmol) y carbonato de cesio (12,39 g, 38,0 mmol) a un matraz de 500 ml. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua (200 ml) a la suspensión resultante, y la mezcla se agitó durante 10 min, el sólido se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con 500 ml de agua. El sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (15,75 g, 98 %). EM (m/z) 426,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 20 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácido de metilo

Se disolvió 6-bromo-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácido de metilo (5,1 g, 12,02 mmol) en sulfóxido de dimetilo (60 ml) y se añadieron yoduro de cobre (I) (4,58 g, 24,04 mmol) y sal sódica del ácido metanosulfónico (2,455 g, 24,04 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se enjuagó con N<sub>2</sub> tres veces y se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, se agitó durante 30 min, se filtró a través de Celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 %-20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (3,3 g, 65 %). EM (m/z) 424,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácídico

Se añadió 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácido de metilo (1,11 g, 2,62 mmol) a un matraz y se destiló azeotrópicamente con benceno para retirar cualquier agua residual. Se añadieron NBS (0,513 g, 2,88 mmol) y difenilperoxianhidrido (0,064 g, 0,262 mmol), y los sólidos se suspendieron en tetracloruro de carbono (42 ml). Las soluciones se calentaron a reflujo durante 24 h, se enfriaron a temperatura ambiente y se concentraron a un volumen mínimo para proporcionar una suspensión de color amarillo claro. La suspensión se volvió a disolver en acetonitrilo (42,0 ml) y se añadió 4-(4-piperidinil)morfolina (0,669 g, 3,93 mmol). La solución se agitó durante una noche, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en HCl 2 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl. Los extractos acuosos combinados se hicieron básicos con NaOH (2 N) y se extrajeron tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se pasaron sobre un separador de fase y se concentraron para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en metanol (120 ml), agua (21 ml) y KOH (1,471 g, 26,2 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH, se añadió más agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado sólido se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g, 68 %). EM (m/z) 578,2 (M+H<sup>+</sup>).

## 45 6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidá

Se combinaron ácido 6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroácídico (100 mg, 0,162 mmol), diclorometano (1621 µl), DIEA (31,2 µl, 0,178 mmol), y [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina (37,7 mg, 0,178 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano (145 µl, 0,243 mmol) (50 % en



EtOAc). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Al día siguiente se añadieron 0,1 ml de agua y 2 ml de CH<sub>3</sub>CN y la solución se concentró para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en MeOH/DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 27 %). EM (m/z) 735,3 (M+H<sup>+</sup>).

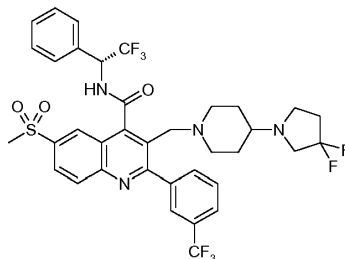
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 88 usando una cetona apropiada en la primera etapa, sustituyendo 4-(1-pirrolidinil)piperidina con una amina secundaria apropiada y reemplazando [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina por una bencilamina apropiada en la etapa final cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
89	6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida		681,3 (M+H <sup>+</sup> )
90	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida		733,3 (M+H <sup>+</sup> )
91	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida		679,3 (M+H <sup>+</sup> )
92	6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida		719,3 (M+H <sup>+</sup> )
93	6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida		665,3 (M+H <sup>+</sup> )
94	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-[4-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida		695,3 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
95	2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		737,2 (M+H <sup>+</sup> )
96	2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		683,2 (M+H <sup>+</sup> )
97	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		733,2 (M+H <sup>+</sup> )
98	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		681,3 (M+H <sup>+</sup> )
99	2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		721,2 (M+H <sup>+</sup> )
100	2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida		667,2 (M+H <sup>+</sup> )
101	6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		793,3 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 102

3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida



## 5 Ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Se añadió hidróxido potásico (29,8 g, 531 mmol) en agua (49.2 ml) a una suspensión de color naranja de 5-bromoisatin (20 g, 88 mmol) en etanol (172 ml). Se añadió 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona (19,68 g, 97 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (400 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla acuosa se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH ~3 con HCl concentrado. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 70 °C durante 3 días para proporcionar ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (42 g, rendimiento >99 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 411,8 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

A una suspensión de ácido 6-bromo-3-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (10 g, 21,94 mmol) en sulfóxido de dimetilo (146 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (8,36 g, 43,9 mmol) y metanosulfonato sódico (5,27 g, 43,9 mmol). La mezcla de reacción se evacuó alternativamente y se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 120 °C durante 18 h. Se añadió más yoduro de cobre (I) (8,36 g, 43,9 mmol) y s metanosulfonato sódico (5,27 g, 43,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 22 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 2 N, se filtró a través de Celite® y se aclaró con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (4,07 g, rendimiento 30 %) en forma de un sólido de color naranja. EM (m/z) 410,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

A una suspensión de ácido 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (4,07 g, 9,94 mmol) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (1,305 ml, 14,91 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,1 ml). la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió metanol (5 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, acetato de etilo al 5-100 %/hexanos) para proporcionar 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,665 g, rendimiento 60 %). EM (m/z) 424,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

A una suspensión de 3-metil-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2,66 g, 6,28 mmol) en tetracloruro de carbono (41,9 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,454 g, 8,17 mmol) y peróxido de benzoílo (0,152 g, 0,628 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo. Este material se usó sin purificación adicional.

3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

A una suspensión de 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,05 g, 2,090 mmol) en acetonitrilo (13,94 ml) se le añadió 4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)piperidina (0,517 g, 2,72 mmol). Después de 15 h, se añadió más 4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)piperidina (0,188 g, 0,988 mmol, 0,47 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró, y el residuo se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO metanol al 0,5-3 %/cloruro de metileno) para dar 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,976 g, rendimiento 73 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (m/z) 612,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolin- carboxílico

A una solución de 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,970 g, 1,586 mmol) en metanol (15,86 ml) se le añadió agua (5,29 ml) e hidróxido potásico (0,445 g, 7,93 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se acidificó a pH 4-5 con HCl 2 N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó en el horno de vacío (35 °C) durante una noche para proporcionar ácido 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,718 g, rendimiento 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (m/z) 598,1 (M+H<sup>+</sup>).

3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida

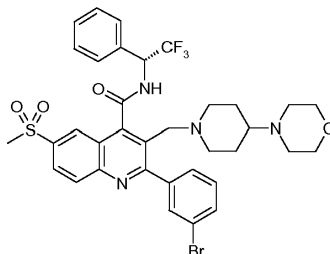
Una suspensión de ácido 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,100 g, 0,167 mmol), [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina (0,046 g, 0,218 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,088 ml, 0,502 mmol) y propilfosfónico anhídrido (0,128 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,218 mmol) en diclorometano (2,57 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (2 ml), y la mezcla se vertió en una frita hidrófoba para separar las fases. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se cargó sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 4 g de sílice, metanol al 0-10 %/cloruro de metileno) para proporcionar 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida (0,110 g, rendimiento 83 %). EM (m/z) 755,2 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 102, sustituyendo 4-(1-pirrolidinil)piperidina con una amina secundaria apropiada y reemplazando [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina por una bencilamina apropiada cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
103	3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletíl]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		701,2 (M+H <sup>+</sup> )
104	3-((4-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil)metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		735,2 (M+H <sup>+</sup> )
105	3-((4-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil)metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		735,2 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 106

2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolin-1-piperidinil)metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida



## 5 Ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-3-metil-4-quinolincaboxílico

Se añadió hidróxido potásico (19,98 g, 356 mmol) a una suspensión de 5-fluoro-1H-indol-2,3-diona (10 g, 59,4 mmol) en etanol (96 ml). Se añadió 1-(3-bromofenil)-1-propanona (13,91 g, 65,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 3 con HCl concentrado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-3-metil-4-quinolincaboxílico (20,9 g, rendimiento 98 %). Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 360,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 2-(3-bromofenil)-3-metil-6-(metilsulfonil)-4-quinolincaboxilato de metilo

Se añadió hidróxido potásico (1,32 g, 23,60 mmol) en agua a ácido 2-(3-bromofenil)-6-fluoro-3-metil-4-quinolincaboxílico (8,5 g, 23,60 mmol). La solución se concentró y después se destiló azeotrópicamente 3 veces con tolueno. El sólido resultante se disolvió en sulfóxido de dimetilo (120 ml) y se añadió tiometóxido sódico (4,96 g, 70,8 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MeI (4,43 ml, 70,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se secó.

El material sólido se disolvió en tetrahidrofurano (400 ml) y se añadió Oxone (43,5 g, 70,8 mmol) en agua (300 ml). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 330 g, acetato de etilo al 0-20 %/cloruro de metileno). Las fracciones que contenían el producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol y se calentó a reflujo, y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 2-(3-bromofenil)-3-metil-6-(metilsulfonil)-4-quinolincaboxilato de metilo (5,78 g, rendimiento 75 %) en forma de un polvo de color blanco. EM (m/z) 436,0 (M+H<sup>+</sup>).

## Ácido 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincaboxílico

Se secó azeotrópicamente 2-(3-bromofenil)-3-metil-6-(metilsulfonil)-4-quinolincaboxilato de metilo (1,92 g, 4,42 mmol) con benceno para retirar cualquier agua residual. Se añadieron NBS (0,984 g, 5,53 mmol) y difenilperoxianhidrido (0,107 g, 0,442 mmol), seguido de tetracloruro de carbono (150 ml). La solución resultante se calentó a reflujo. Se añadió más NBS (8,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (16 ml) y se añadió 4-(4-piperidinil)morfolina (1,23 g, 6,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 2 N y cloruro de metileno. La fase orgánica se retiró y se extrajo con HCl 2 N. Los extractos acuosos combinados se neutralizaron con NaOH 2 N y se extrajeron con cloruro de metileno (cinco veces). Los extractos orgánicos combinados se pasaron sobre un separador de fase y se concentraron para proporcionar un residuo de color amarillo. Este residuo se disolvió en metanol (100 ml) y agua (21 ml) y se KOH (2,480 g, 44,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado sólido se recogió por filtración para proporcionar ácido 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincaboxílico en forma de la sal potásica (1,8 g, rendimiento 65 %). EM (m/z) 590,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida

Una mezcla de ácido 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincaboxílico (0,250 g, 0,398 mmol), [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina (0,093 g, 0,438 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (77 µl, 0,438 mmol) en diclorometano (3,98 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano (0,356 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,597 mmol). La mezcla se

5 agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 ml). Después de agitar durante 30 min, la fase orgánica se retiró, se pasó sobre un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió lentamente agua hasta que la mezcla se volvió turbia. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida (0,260 g, rendimiento 88 %). EM (m/z) 747,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 106 comenzando con una amina apropiada en la primera etapa, usando un tiolato apropiado, sustituyendo 4-morfolinipiperidina o bien con 4-(1-pirrolidinil)piperidina o con 1,4'-bipiperidina y reemplazando [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina con una becilamina apropiada cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
107	6-[(1-metiletíl)sulfonyl]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		747,2 (M+H <sup>+</sup> )
108	6-[(1-metiletíl)sulfonyl]-N-[(1S)-1-feniletíl]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		693,3 (M+H <sup>+</sup> )
109	2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		693,2 (M+H <sup>+</sup> )
110	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		745,2 (M+H <sup>+</sup> )
111	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		691,2 (M+H <sup>+</sup> )

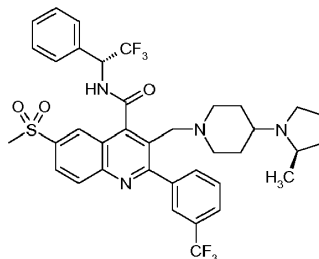
Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
112	2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidato		731,2 (M+H <sup>+</sup> )
113	2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-feniletíl]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincaroamidato		677,2 (M+H <sup>+</sup> )

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 106 comenzando con 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1-propanona en lugar de 1-(3-bromofenil)-1-propanona, usando *m*-CPBA como el oxidante en lugar de Oxone según el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, sustituyendo 4-morfolinopiperidina con 1,4'-bipiperidina y reemplazando [(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina con [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]amina. Como se apreciará por los expertos en la materia, este ejemplo análogo puede implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
114	3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidato		733,2 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 115

10 3-([4-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincaroamidato



3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroamidato de metilo

15 Una mezcla de 3-metil-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroamidato de metilo (2 g, 4,72 mmol), peróxido de benzoilo (0,114 g, 0,472 mmol) y NBS (1,093 g, 6,14 mmol) se suspendió en tetracloruro de carbono (31,5 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió más peróxido de benzoilo (0,571 g, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. Se añadió más peróxido de benzoilo (0,571 g, 2,36 mmol) y la mezcla se agotó durante 3 h. Se añadieron más peróxido de benzoilo (0,571 g, 2,36 mmol) y NBS (0,250 g, 1,42 mmol), y la mezcla se calentó durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-(bromometil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaroamidato de metilo. Este material se

20

usó sin purificación adicional. EM (m/z) 502,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

5 3-(bromometil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2 g, 3,98 mmol), sal HCL 4-piperidona (0,648 g, 4,78 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,53 ml, 8,76 mmol) en acetonitrilo (13,27 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con cloruro de metileno (cuatro veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de sílice, acetato de etilo al 5-100 %/hexanos) para proporcionar 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,051 g, rendimiento 51 %). EM (m/z) 521,0 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ácido 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

15 Se suspendieron 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,796 g, 1,529 mmol) y NaOH 3 N (5,097 ml, 15,29 mmol) en tetrahidrofurano (5,097 ml) y metanol (5,097 ml) y se calentaron a 50 °C durante 20 h. El tetrahidrofurano y metanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla se purificó mediante un cartucho Oasis SPE para proporcionar ácido 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,977 g). Este material se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 507,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

20 Una mezcla de ácido 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,977 g, 1,929 mmol), [(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina (0,449 g, 2,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,404 ml, 2,315 mmol), y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (1,705 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 2,89 mmol) en diclorometano (19,29 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con cloruro de metileno (cuatro veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de sílice, acetato de etilo al 5-100 % hexanos) para proporcionar 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,570 g, rendimiento 31 %). EM (m/z) 664,1 (M+H<sup>+</sup>).

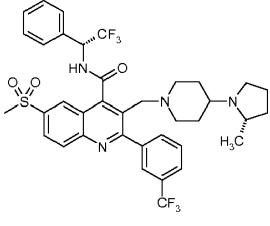
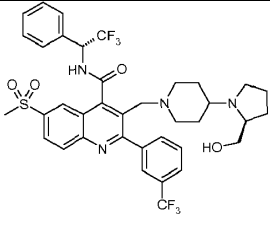
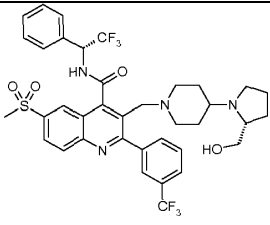
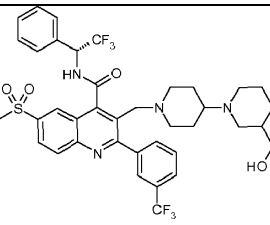
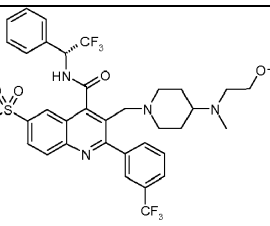
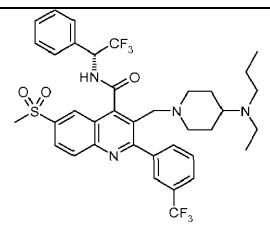
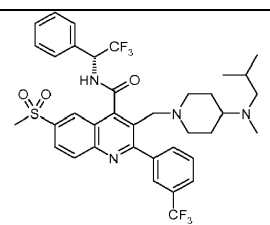
30 3-[(4-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil)metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

35 Se disolvió 6-(metilsulfonyl)-3-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,093 g, 0,140 mmol) en diclorometano (1,4 ml) y ácido acético (0,012 ml, 0,210 mmol). Se añadió (*S*)-2-metilpirrolidina (0,036 g, 0,420 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (59,4 mg, 0,280 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (Waters, Sunfire 30 x 100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 26-60 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 3-[(4-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil)metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida (0,035 g, rendimiento 32 %). EM (m/z) 733,3 (M+H<sup>+</sup>).

40 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 115 sustituyendo (*S*)-2-metilpirrolidina con una amina apropiada. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
116	3-[(3-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		751,2 (M+H <sup>+</sup> )

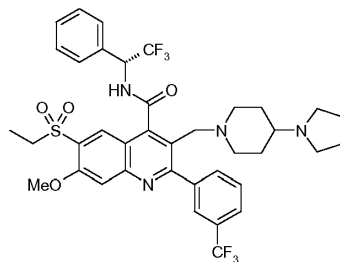


Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
117	3-({4-[(2 <i>S</i> )-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		733,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
118	3-({4-[(2 <i>S</i> )-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		749,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
119	3-({4-[(2 <i>R</i> )-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		749,2 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
120	3-[[3-(hidroximetil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		763,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
121	3-[[4-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-1-piperidinil}metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		737,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
122	3-({4-[etil(propil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		735,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )
123	3-({4-[metil(2-metilpropil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		735,3 ( <i>M</i> + <i>H</i> <sup>+</sup> )

Ej.	Nombre	Estructura	EM (m/z)
124	3-[[4-(hexahidro-1 <i>H</i> -azepin-1-il)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		747,3 (M+H <sup>+</sup> )
125	3-[[4-(metiloxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		763,3 (M+H <sup>+</sup> )
126	3-([4-[metil(propil)amino]-1-piperidinil]metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		721,3 (M+H <sup>+</sup> )
127	3-([4-{(2 <i>S</i> )-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil}-1-piperidinil]metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		763,3 (M+H <sup>+</sup> )
128	3-([4-{(2-hidroxietil)(metil)amino]-1-piperidinil]metil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida		723,3 (M+H <sup>+</sup> )

## Ejemplo 129

6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]-4-quinolincarboxamida



5

Ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico

Una solución de la 4-bromo-3-(metiloxi)anilina (25 g, 124 mmol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (21,54 g, 124 mmol)

en etanol (300 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. Se añadió en porciones ácido 2-oxobutanóico (12,63 g, 124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h más, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para dar ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (42,6 g, rendimiento 78 %). EM (m/z) 441,0 (M+H<sup>+</sup>).

5 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Se añadió DMF (5 gotas) a una suspensión de ácido 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (42,6 g, 97 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (12,71 ml, 145 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de sílice, cloruro de metileno al 40-100 %/hexanos) para dar 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (29,8 g, rendimiento 68 %). EM (m/z) 455,0 (M+H<sup>+</sup>).

15 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

A una solución de 6-bromo-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (2 g, 4,40 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (15 ml) y DMSO (30 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (2,52 g, 13,21 mmol) seguido de sal sódica del ácido etanosulfínico (1,534 g, 13,21 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces y se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yodometano (1,377 ml, 22,01 mmol). Después de 90 min, se añadió más yodometano (1,377 ml, 22,01 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y agua y la solución bifásica se filtró a través de Celite<sup>®</sup>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de sílice, acetato de etilo al 5-55 %/hexanos) para dar 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1,95 g, rendimiento 76 %). EM (m/z) 468,0 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo

Una suspensión de 6-(etilsulfonil)-3-metil-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (1 g, 2,139 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,495 g, 2,78 mmol) y peróxido de benzoílo (0,052 g, 0,214 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron más *N*-bromosuccinimida (0,65 equiv., 0,248 g, 1,39 mmol) y peróxido de benzoílo (0,052 g, 0,214 mmol) y se continuo calentando. Se añadieron de nuevo, después de 1 h, más porciones de *N*-bromosuccinimida (0,65 equiv., 0,248 g, 1,39 mmol) y peróxido de benzoílo (0,052 g, 0,214 mmol). Después de 1 h, se añadieron más porciones de *N*-bromosuccinimida (0,248 g, 1,39 mmol) y peróxido de benzoílo (0,052 g, 0,214 mmol). La mezcla se agitó durante una hora más, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se añadió 4-(1-pirrolidinil)piperidina (0,429 g, 2,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. El disolvente se retiró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (15 ml) y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50-100 %/hexanos, metanol al 5-10 %/diclorometano) para proporcionar 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,812 g, rendimiento 58 %). EM (m/z) 620,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolin- carboxílico

Se añadió hidróxido potásico (0,364 g, 6,50 mmol) a una suspensión de 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxilato de metilo (0,805 g, 1,299 mmol) en metanol (12,99 ml) y agua (4,33 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 4-5 con HCl 2 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,487 g, rendimiento 59 % en forma de un sólido de color castaño. EM (m/z) 606,2 (M+H<sup>+</sup>).

6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,495 mmol), [(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina (0,045 g, 0,215 mmol) y propilfosfónico anhídrido (0,126 ml de una solución al 50 % en acetato de etilo, 0,215 mmol) a una suspensión de ácido 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxílico (0,100 g, 0,165 mmol) en diclorometano (2,54 ml). La mezcla se agitó durante 15 h, se diluyó con

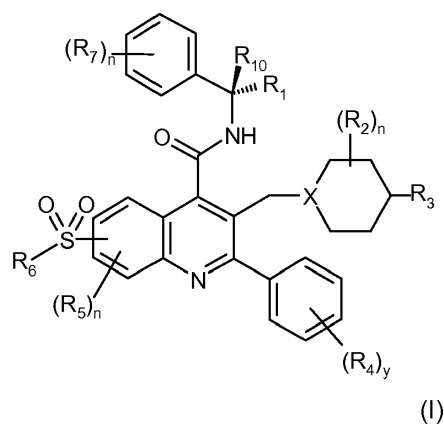
5  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10 % (2 ml) y cloruro de metileno (5 ml), y se vertió en una frita hidrófoba para separar las fases. La fase orgánica se absorbió sobre florisil y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, metanol 1-10 %/cloruro de metileno). El material se disolvió en cloruro de metileno, y la fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10 % (2 x 10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida en forma de un sólido de color naranja claro (0,068 g, rendimiento 51 %). EM (*m/z*) 763,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 129 sustituyendo 4-(1-pirrolidinil)piperidina con 4-fluoro-1,4'-bipiperidina y reemplazando [(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]amina por (1*S*)-1-feniletanamina cuando fuese necesario. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Ej.	Nombre	Estructura	EM ( <i>m/z</i> )
130	6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		709,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )
131	6-(etilsulfonil)-3-[(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida		795,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )
132	6-(etilsulfonil)-3-[(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-7-(metiloxi)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida		741,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

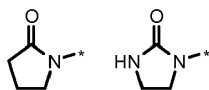
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



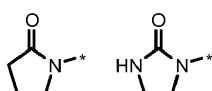
en donde:

- 5  $R_1$  es independientemente H,  $CF_3$  o Me;  
 $R_2$  es independientemente OH, Oalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CH_2OH$ , F,  $CH_2$ Oalquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$  o  $CF_2H$ ;  
 $R_3$  es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos  $R_8$ ;  
o  $R_3$  es N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, en donde alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sin sustituir o sustituido con OH o  $-OCH_3$ ;
- 10  $R_4$  es  $CF_3$ , halo, OMe o alquilo;



$R_5$  es , halo, ciano,  $CF_3$ , alquilo  $C_{1-5}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, OH, O-alquil  $C_{1-4}-OR_6$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCH_2CN$ ,  $OR_6$  o  $CH_2R_9$ ;

en donde el



- 15 , pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo o pirimidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos halo, OH,  $OR_6$  o  $R_6$ ;
- $R_6$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;
- $R_7$  es independientemente halo, metilo o OMe;
- $R_8$  es independientemente OH, Oalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CH_2OH$ , F,  $CH_2$ Oalquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$  o  $CF_2H$ ;
- 20  $R_9$  es independientemente pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;
- $R_{10}$  es independientemente H,  $CF_3$  o Me;
- n es independientemente 0, 1 o 2;
- X es N o C;
- y es 1 o 2;
- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde:

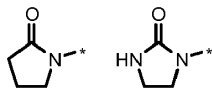
$R_1$  es independientemente  $CF_3$  o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

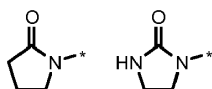
o R<sub>3</sub> es N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con OH o -OCH<sub>3</sub>;

5 R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;



R<sub>5</sub> es , halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN, OR<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>;

en donde el



10 , pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo o pirimidinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos OR<sub>6</sub> o R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo u OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

15 R<sub>9</sub> es independientemente pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo;

R<sub>10</sub> es H;

n es independientemente 0 o 1;

X es N o C; y

y es 1 o 2;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

R<sub>1</sub> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

25 R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

o R<sub>3</sub> es N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sin sustituir o sustituido con OH u -OCH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;

R<sub>5</sub> es halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN u OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

30 R<sub>7</sub> es independientemente halo, metilo u OMe;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CH<sub>2</sub>OH, F, CH<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>10</sub> es H;

n es independientemente 0 o 1;

X es N; y

35 y es 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de Fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde:

R<sub>1</sub> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me;

R<sub>2</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sub>3</sub> es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o hexahidroazepinilo; todos los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o dos R<sub>8</sub>;

R<sub>4</sub> es CF<sub>3</sub> o halo;

R<sub>5</sub> es halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OR<sub>6</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CN u OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

10 n es 0 para R<sub>7</sub>;

R<sub>8</sub> es independientemente OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, F, CF<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>H;

R<sub>10</sub> es H;

n es independientemente 0 o 1;

X es N; y

15 y es 1 o 2

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionada del grupo que consiste en:

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

20 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

25 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-2-[3-trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

30 7-(metiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

35 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincaboxamida;

40 6-(etilsulfonyl)-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

7-(etiloxi)-6-(metilsulfonyl)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincaboxamida;

- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 7-(etiloxi)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- (3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metilettil)oxi]-6-(metilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-[(1-metilettil)oxi]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-[(1-metilettil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-[(1-metilettil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-7-(etiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-7-(etiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 7-(etiloxi)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-N-[(1S)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-N-[(1S)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-N-[(1S)-1-fenilettil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-[(1-metilettil)oxi]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R)-2,2,2-



- trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[(3'-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil]-6-[(1-metilettil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-*N*-(1-metil-1-fenilettil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 7-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metilettil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-fenilettil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 6-[(1-metilettil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-fenilettil]-4-quinolincarboxamida;

- 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-(etilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 7-cloro-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 72)7-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-[[4-(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-[[3*S*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[3*S*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 3-[[3*R*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[3*R*)-3-idrossi-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[3-(metilossi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-

- 4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 3-[[4-(dietilamino)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-[4-(metiloxi)fenil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3,4-diclorofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-[[4-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(3*R*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(3*S*)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 45 6-[(1-metiletil)sulfonil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 5 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 2-(3-bromofenil)-6-(metilsulfonil)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 10 3-{{4-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[3-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-{{4-[(2*S*)-2-metil-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 15 3-{{4-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-{{4-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 20 3-[[3-(hidroximetil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-{metil[2-(metiloxi)etil]amino}-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-{{4-[etil(propil)amino]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 25 3-{{4-[metil(2-metilpropil)amino]-1-piperidinil]metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 30 3-[[4-(metiloxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-{{4-[metil(propil)amino]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 3-[[4-[(2*S*)-2-(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]metil]-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 35 3-{{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-1-piperidinil}metil}-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;
- 40 6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-[[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;
- 6-(etilsulfonil)-3-[[4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida; y 6-(etilsulfonil)-3-[[4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il]metil]-7-(metiloxi)-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4-quinolincarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 45 6. Un compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(metilsulfonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-

quinolincarboxamida;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-(etilsulfonil)-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

5 7-[(1-metiletil)oxi]-6-(metilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

10 7-(etiloxi)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

7-(etiloxi)-6-(etilsulfonil)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

15 6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-[[3-metil-4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

20 6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-3-[[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-4-quinolincarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, trastornos de las neuronas motoras u osteoartritis, que comprende su administración a un ser humano que lo necesite.

11. Un compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto se administra por vía oral.

30 12. Un compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto se administra por vía intravenosa.

13. Un compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto se administra por inhalación.