

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 609 773**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2012 PCT/EP2012/071398**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO2013064465**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2012 E 12780486 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2773619**

(54) Título: **Nuevos derivados de arilquinolina**

(30) Prioridad:

04.11.2011 EP 11187967

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2017

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**CECCARELLI, SIMONA M.;
CONTE, AURELIA;
KUEHNE, HOLGER;
KUHN, BERND;
NEIDHART, WERNER;
OBST SANDER, ULRIKE y
RUDOLPH, MARKUS**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 773 T3

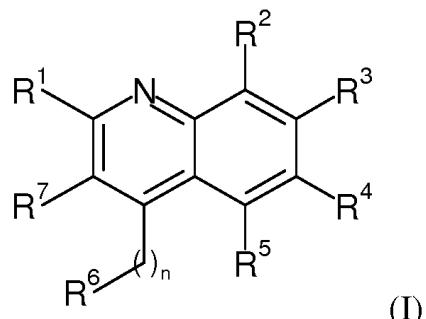
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados de arilquinolina

La presente invención está relacionada con compuestos orgánicos útiles para terapia o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (FABP) 4 y/o 5, más particularmente inhibidores duales de FABP 4/5 para el tratamiento o profilaxis de lipodistrofia, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, tales como enfermedad hepática grasa no alcohólica, en particular esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico, obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas inflamatorias y autoinmunes .

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



en el que

R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido o aminocarbonilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, halógeno o alquilo, y en el que el amino sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo o etilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amino sustituido, en donde el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo;

R^3 es hidrógeno, alcoxi o halógeno;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, en el que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxialcoalquilo, amino y amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo;

n es cero o 1;

con la condición de que al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sea diferente de hidrógeno y que el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluorometilquinolina-3-carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico están excluidos; o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

FABP4 (aP2) y FABP5 (mal1) son miembros de la familia de proteínas de unión a ácidos grasos. Las FABP son proteínas de 14-15 KDa que actúan como chaperonas para ácidos grasos en el entorno citosólico acuoso y facilitan su movimiento entre compartimentos celulares. Hasta el momento, al menos nueve miembros de esta familia han sido identificados con un patrón de expresión específico de tejido. FABP4 se expresa principalmente en el tejido adiposo y los macrófagos, pero también en otros tipos de células, mientras que FABP5 se expresa en una amplia gama de tejidos y órganos. Las FABP son responsables de la transferencia de ácidos grasos a diferentes compartimentos celulares y por lo tanto están implicadas en funciones celulares clave como el almacenamiento de

lípidos en los adipocitos, la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias, señalización del RE, expresión génica dependientes de los ácidos grasos, la regulación de la actividad de enzimas citosólicas, modulación de la respuesta inflamatoria y síntesis de leucotrienos. El FABP4 plasmático es secretado por el tejido adiposo en ratones y la secreción se desregula con la obesidad y el bloqueo de FABP4 plasmático *in vivo* por anticuerpos mejora la sensibilidad a la insulina.

Varias evidencias genéticas en humanos dan apoyo al papel de FABP4 y FABP5 en enfermedades metabólicas. Una mutación en el promotor FABP4 (SNP T-87C) que conduce a una reducción del 50% en la expresión génica se asocia a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD) y de diabetes tipo 2 (DM2) y a la reducción de los triglicéridos plasmáticos (TG). Dos mutaciones en el gen FABP5, una en el 5 'UTR (rs454550), una en el promotor (nSNP), se asocian, respectivamente, al aumento (OR 4.24) y disminución del riesgo (OR 0.48) de la DM2. Además, se demostró que los niveles de proteína FABP4 y de mRNA en los macrófagos de la placa aterosclerótica se asocian a la inestabilidad de las placas y a la muerte CV. Finalmente, un gran número de publicaciones informan de una asociación entre los niveles plasmáticos de FABP4 y FABP4 y la gravedad de las enfermedades metabólicas. Los niveles plasmáticos elevados de FABP4 se asocian con dislipidemia aterogénica, reducción de la función endotelial, aumento del espesor de la íntima-media (IM), síndrome metabólico, obesidad y resistencia a la insulina RI. Los niveles plasmáticos elevados de FABP5 se asocian al síndrome metabólico.

Los estudios genéticos y farmacológicos en ratones confirman en gran medida las evidencias en humanos. Se demostró que la pérdida de función en FABP4 y FABP5 mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la glucosa y protege contra la aterosclerosis. Los ratones knockout para FABP4 en dieta alta en grasa mostraron una mejoría metabólica que fue templado por una sobreregulación compensatoria de FABP4 en tejido adiposo. Los ratones con una delección del gen FABP4 en la dieta con alto contenido de grasa (HF) mostraron una reducción del peso corporal y mejoraron la tolerancia a la glucosa y a la insulina. Los ratones doble-knockout FABP4/FABP5 estaban fuertemente protegidos contra la hiperglucemia, resistencia a la insulina y esteatosis hepática. Además, en un contexto de deficiencia de ApoE, la delección de FABP4 y FABP5 era altamente protectora contra el desarrollo de la aterosclerosis y aumentaba la longevidad. Un inhibidor específico de FABP4 (BMS309403), mostró en un estudio clamp en ratones ob/ob una reducción de la producción de glucosa hepática, aumentó la absorción de glucosa en el músculo y adiposo y redujo la esteatosis hepática, pero ningún cambio en el peso corporal ni en el consumo de energía. También, mostró una disminución en la formación de placas ateroscleróticas en ratones ApoE KO. Un doble inhibidor FABP4/5, el compuesto 3 descrito en *J. Lipid Res.* 2011, 52, 646, mostró en ratones bajo una dieta HF una reducción en triglicéridos en plasma y ácidos grasos libres, pero no mejoró la tolerancia a la insulina y a la glucosa.

Son objetos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, productos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o profilaxis de lipodistrofia, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, tales como la enfermedad hepática grasa no alcohólica, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas inflamatorias y autoinmunes y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de lipodistrofia, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, tales como enfermedad hepática grasa no alcohólica, en particular esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico, obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas inflamatorias y autoinmunes. Mizuno et al. (*Tetrahedron*, vol. 62, nº 27, 2006, p. 8707-8714) describe el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluorometilquinolina-3-carboxílico como intermediario. Pravin et al. (*Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 7, nº 1, 2009, página 85) describe el ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico como compuesto con actividad antipalúdica. El documento WO2004/063156 describe inhibidores de FABP 4/5 que tienen un núcleo de quinolina fusionado a un anillo de 5-7 miembros. US2011/237575 describe inhibidores FABP 4/5 que tienen un núcleo de quinolina fusionado a un anillo de triazolopirimidona.

También son objetos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, sales o ésteres para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o profilaxis de lipodistrofia, tales como lipodistrofia genética y iatrogénica, cáncer, enfermedades oculares debidas a la proliferación endotelial y angiogénesis, tales como degeneración macular y retinopatía, enfermedades pulmonares, tales como asma, displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, enfermedades renales crónicas, tales como vasculitis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía diabética, nefritis lúpica, enfermedad renal poliquística y nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o toxinas, preeclampsia y síndrome de ovario poliquístico, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, tales como lipodistrofia genética y iatrogénica, cáncer, enfermedades oculares soportadas por proliferación endotelial y angiogénesis, tales como degeneración macular y retinopatía, enfermedades pulmonares tales como asma, displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, enfermedades renales crónicas, tales como vasculitis, glomeruloesclerosis

segmentaria focal, nefropatía diabética, nefritis lúpica, enfermedad renal poliquística y nefritis tubulointersticial crónica inducida por drogas o toxinas, preeclampsia y síndrome de ovario poliquístico

5 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de FABP4 y/o 5, más particularmente inhibidores duales de FABP4 y 5. En particular, también son inhibidores selectivos de FABP 4 y/o 5 en comparación con FABP3 y/o 1.

10 El término "alcoxi" designa un grupo de la fórmula -O-R', en el que R' es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi más particular es isopropoxi.

15 10 El término "alcoxialcoxi" designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por otro grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

15 15 El término "alcoxialcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alcoxialcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

20 20 El término "alcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más particular es metoxietilo.

25 25 El término "alquilo" designa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo e isopropilo.

30 30 El término "alquilcicloalquilo" designa un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo está reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Los grupos alquilcicloalquilo particulares incluyen metilciclopropilo y dimetilciclopropilo.

35 35 El término "alquilcicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye por un grupo alquilcicloalquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen metilciclopropilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropiletilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclobutiletilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-cicloheptiletilo, metil-ciclooctilmetil, dimetil-ciclooctilmetil, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

40 45 El término "alquilsulfonilamino" designa un grupo de fórmula -NH-S(O)₂-R' en donde R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilamino incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, iso-butilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y terc-butilsulfonilamino

45 50 El término "amino" indica un grupo -NH₂.

50 55 El término "aminoalquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por un grupo amino. Ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

55 60 El término "aminocarbonilo" de la fórmula -C(O)-NH₂

60 65 El término carbonilo significa un grupo -C(O)-.

65 70 El término "carboxílico" indica un grupo -C(O)OH.

70 75 El término "ciano" denota un grupo -C≡N.

75 80 El término "cicloalcoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en el que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. El grupo cicloalcoxi particular es ciclopentiloxi.

El término "cicloalcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo cicloalcoxi. Ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

5 El término "cicloalcoxicarbonilo" designa un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en el que R' es un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxicarbonilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, donde R' es ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxicarbonilo particular es un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en el que R' es ciclopropoxi.

10 El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en particular un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclicos significa que consta de dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico particular es ciclopropilo y ciclopentilo.

15 20 El término "cicloalquilalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

25 El término "cicloalquilalcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye por un grupo cicloalquilalcoxi. Ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

30 35 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

40 El término "cicloalquilsulfonilamino" indica un grupo de fórmula $-NH-S(O)_2$ en el que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilsulfonilamino incluye ciclopropilsulfonilamino, ciclobutanilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino o ciclohexilsulfonilamino.

45 50 El término "haloalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Los grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi, trifluoroetoxi y trifluorometiletoxi.

55 60 El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" designa un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Los grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo y trifluoroetilo.

65 70 El término "halocicloalcoxi" denota un grupo cicloalcoxi que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor. Ejemplos de halocicloalcoxilo incluyen fluorociclopropoxi, difluorociclopropoxi, fluorociclobutoxi y difluorociclobutoxi.

75 80 El término halocicloalquilo designa un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente átomos de flúor. Ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

85 90 El término "halocicloalquilalquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmelito, fluorociclobutiletilo, difluorociclobutilmelito y difluorociclobutiletilo.

95 El término "halógeno" y "halo" se usan indistintamente en este documento y denotan flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 4 a 9 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes de carbono. Bicíclicos significa que consta de dos ciclos que tienen dos átomos en el anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos en el anillo. Ejemplos para heterocicloalquilo monocíclico saturado son oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo o oxazepanilo. Ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Otros ejemplos particulares de grupo heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo. Ejemplos más particulares de heterocicloalquilo son pirrolidinilo y piperidinilo.

15 El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxialcoxi", un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por un grupo hidroxi. Ejemplos de hidroxialcoxi incluyen hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroximetilpropoxi y dihidroxipropoxi.

20 El término hidroxihaloalquilo denota un alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxi y en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo ha sido sustituido por un halógeno. Ejemplos de hidroxialcoalquilo incluyen hidroxitrifluoroetilo, hidroxitrifluoropropilo e hidroxihexafluoropropilo.

25 El término hidroxialquilo denota un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxi. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.

30 El término "nitro" indica un grupo -NO₂.

El término "oxo" denota un grupo =O.

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, Etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son las sales de hidrocloruro, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

40 50 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en los compuestos progenitores *in vivo*. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lóbulos, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lóbulos, que son capaces de producir los compuestos progenitores de fórmula general (I) *in vivo*, están dentro del alcance de esta invención.

60 65 El término grupo protector (PG) denota el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal manera que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con él en la química sintética. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el punto apropiado. Ejemplos de grupos protectores son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxi. Los grupos protectores particulares son el terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son el terc-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el terc-butoxicarbonilo (Boc).

El término "sulfonilo" indica un grupo $-S(O)_2$.

El término "sulfonilamino" indica un grupo $-NH-S(O)_2$.

5 El término "tetrazol-5-ilo" abarca 1H-tetrazol-5-ilo y 2H-tetrazol-5-ilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con el convenio Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

15 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en la presente memoria y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

20 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en la que

25 R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalcoxi, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido o aminocarbonilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, halógeno o alquilo con la condición de que R^1 no sea metilo o etilo;

30 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o amino sustituido, en donde el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo;

35 R^3 es hidrógeno, halógeno o alcoxi;

40 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano;

45 R^5 es hidrógeno;

50 R^6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxialcoalquilo, amino y amino sustituido, en los que el amino sustituido está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

55 R^7 es $-COOH$, 1H-tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo;

60 n es cero o 1;

65 con la condición de que al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sea diferente de hidrógeno y que el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluorometilquinolina-3-carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico estén excluidos;

o las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

70 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R^1 es heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno o alquilo y en el que el amino sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

75 En una realización adicional de la presente invención están los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R^1 es heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes alquilo, y en donde amino está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos grupos alquilo.

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R¹ es heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con un alquilo y en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con dos grupos alquilo.

- 5 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres alquilo.
- 10 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R¹ es heterocicloalquilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres alquilo.
- 15 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es piperidinilo o metilpirrolidinilo.
- También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R¹ es piperidin-1-ilo o 2-metilpirrolidin-1-ilo.
- 20 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo.
- 25 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno por dos grupos alquilo.
- 30 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es N, N-dietilamino.
- 35 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo.
- 40 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R² es hidrógeno o halógeno.
- La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R² es hidrógeno.
- 45 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R² es halógeno.
- La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R² es cloro.
- También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R³ es hidrógeno, alcoxi o halógeno.
- 50 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R³ es hidrógeno o halógeno.
- También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R³ es hidrógeno.
- 55 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano.
- 60 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁴ es halógeno.
- Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁴ es cloro.
- 65 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es fenilo.

- 5 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.
- 10 5 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es fenilo sustituido con un halógeno.
- 10 10 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es 2-halofenilo o 3-halofenilo.
- 10 15 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es clorofenilo.
- 15 20 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es 2-clorofenilo o 3-clorofenilo.
- 20 25 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es piridinilo o piridinilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.
- 25 30 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁶ es piridinilo sustituido con un alquilo.
- 30 35 Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁷ es -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-on-ilo o 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo.
- 35 40 Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁷ es -COOH, tetrazol-5-ilo o 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo.
- 40 45 Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁷ es -COOH.
- 45 50 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁷ es tetrazol-5-ilo.
- 50 55 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en el que R⁷ es 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo.
- 55 60 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en la que n es cero.
- 60 65 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, en la que n es 1.
- Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan de
- ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 2-etoxi-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-etoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
35 ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
40 ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
45 6-Cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
50 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-hidroximetil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
55 ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
60 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
65 ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etyl-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etyl-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
20 20 ácido 2-dimetilamino-8-etyl-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6,8-dicloro-2-(etyl-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
30 30 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-etyl-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
35 ácido 6-cloro-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
40 40 ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
[6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
45 ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico;
50 50 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-etyl-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
55 55 ácido 6-etyl-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-ciano-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
60 60 [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etyl-metil-amina;
[6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-isopropil-metil-amina;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)-quinolina-3-carboxílico;
65 65 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;

ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico;
15 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-ona;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometil-quinolina-3-carboxílico;
30 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tiona;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
35 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
40 45 ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
50 55 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
[6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
[6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metilamina;
60 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan entre
6-cloro-8-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
65 6-Cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;

4-Fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
 Dietil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometil-quinolin-2-il]-amina;
 5 6-Cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 10 6-Cloro-7-fluoro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 6-Cloro-7-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 15 6-Cloro-N,N-dietil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-amina;
 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 20 6-Cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 2-(Pantan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
 25 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
 6-Cloro-2-ciclohexil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 2-Ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
 30 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 6-Cloro-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 35 6-Cloro-2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il) piperidin-2-ona;
 7-Metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 40 2-Ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
 7-Metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 45 1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-il) polidin-2-ona;
 2-Ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
 50 6-Cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
 6-Cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
 6-Cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
 55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
 Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan de
 60 ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
 6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
 ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 65 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;

5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tiona;

ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-diethylamino-quinolina-3-carboxílico;

5 ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-diethylamino-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 También otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan entre

6-cloro-8-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5 -il)quinolina;

15 6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;

6-Cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí son un objeto de la
invenión.

25 La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas expertas en la técnica. En el caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse por métodos descritos en la presente memoria o conocidos por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen la significación dada en este documento.

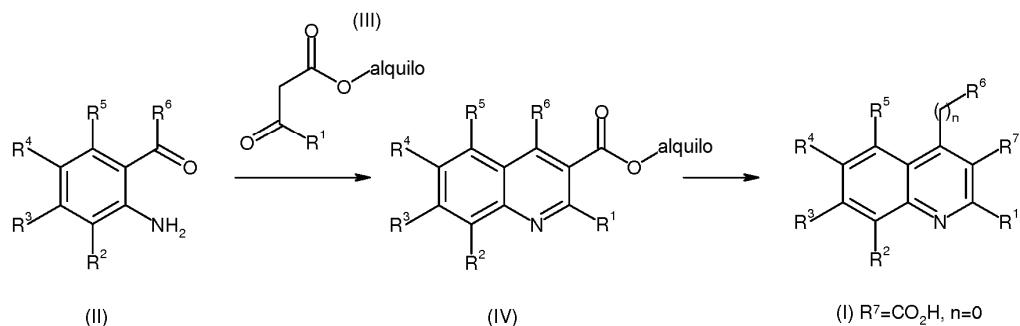
30

En el presente texto se usan las siguientes abreviaturas:

35 DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM = diclorometano, DMAP = N,N-dimetilpiridina, DMF = N,N-Dimetilformamida, DMSO = Dimetilsulfóxido, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, MeOH = metanol, pTsOH = ácido p-toluenosulfónico, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TEA = trietilamina, TF = trifluorometanosulfonilo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano.

40 Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$ y n es 0, se pueden preparar como se ilustra en el esquema 1.

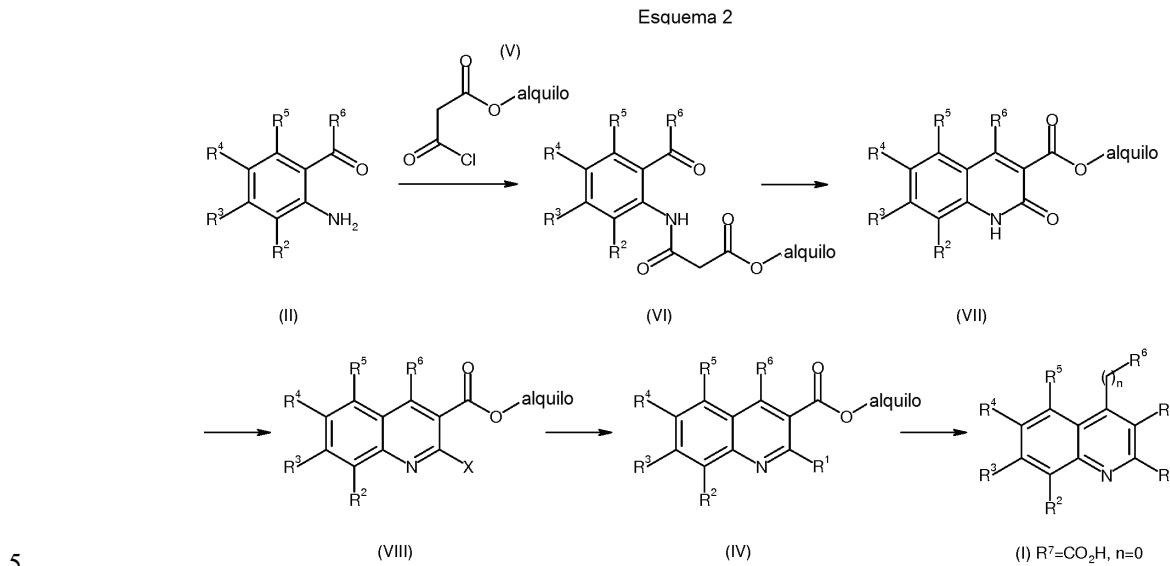
Esquema 1



45 Las aminobenzofenonas de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con β -cetoésteres de fórmula (III) para obtener ésteres de ácido quinolina carboxílico (IV), en donde alquilo es por ejemplo metilo, etilo o terc-butilo. Esta transformación puede realizarse en presencia de trifluorometanosulfonato de iterbio en un disolvente alcohólico. Los derivados éster de fórmula (IV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$ y n es 0 por reacción con hidróxido sódico o potásico en mezclas de disolventes que contienen agua-etanol o agua-metanol a temperaturas elevadas. Alternativamente, la hidrólisis del éster también se puede lograr por reacción con yoduro de litio en piridina a temperaturas elevadas. Si alquilo representa un grupo terc-butilo, los derivados (IV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$ y n es 0 mediante reacción con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como dioxano o con TFA en un disolvente tal como DCM.

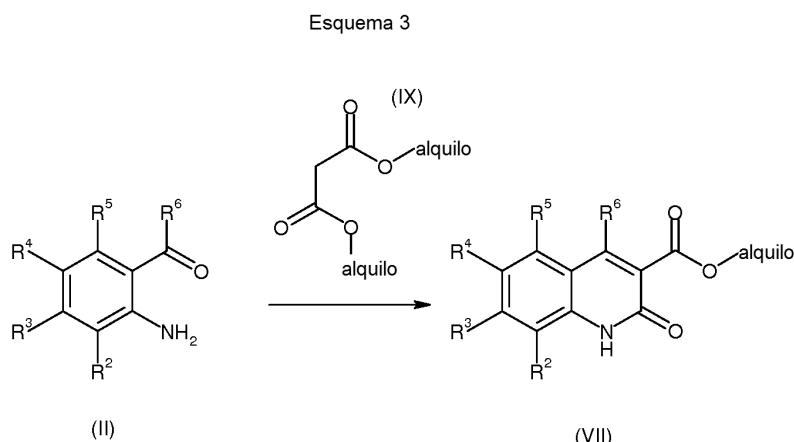
50

Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$ y n es 0 también se pueden preparar como se ilustra en el esquema 2.



Las aminobenzofenonas de fórmula (II) se pueden convertir en compuestos de fórmula (VI) por reacción con cloruros de alquil-malonilo (V). Los derivados de fórmula (VI) se pueden ciclar posteriormente a quinolinonas de fórmula (VII) por reacción con una base adecuada tal como metilato de sodio, etilato de sodio o terc-butilato de potasio. Las quinolinonas de fórmula (VII) se pueden elaborar en derivados de quinolina de fórmula (IV) en 2 etapas. La reacción de los compuestos de fórmula (VII) con oxicloruro de fósforo proporciona cloroquinolinas de fórmula (VIII), en la que X es Cl. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden hacer reaccionar con N-fenilbisis(trifluorometanosulfonimida) en presencia de una base tal como hidruro de sodio para obtener derivados de fórmula (VIII), en la que X es OTf. Los compuestos de fórmula (VIII), en la que X es Cl u OTf se pueden hacer reaccionar con alcoholes en presencia de una base tal como hidruro de sodio para obtener compuestos de fórmula (IV), en el que R^1 representa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi. Los compuestos de fórmula (VIII), en la que X es Cl u OTf también pueden hacerse reaccionar con aminas o amidas, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio o hidruro de sodio para obtener compuestos de fórmula (IV), en el que R^1 representa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido. Mediante la reacción de compuestos de fórmula (VIII), en la que X es Cl con reactivos de Grignard, R^1MgX' (X' es Cl, Br o I), se pueden obtener derivados de fórmula (IV) en los que R^1 representa alquilo o cicloalquilo. La conversión de los derivados de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$ y n es 0 puede realizarse como se ha discutido para el esquema 1.

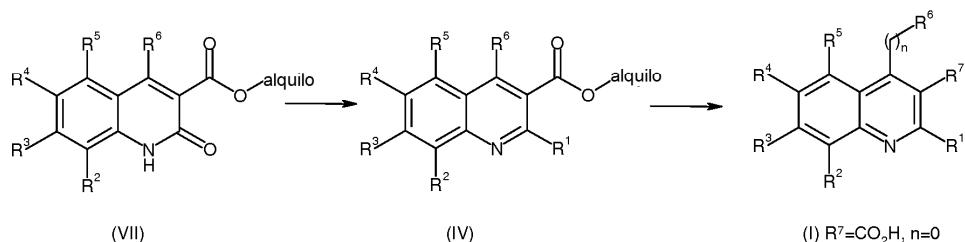
25 Los compuestos de fórmula (VII) también se pueden obtener a partir de aminobenzofenonas de fórmula (II) como se ilustra en el esquema 3 por reacción de derivados de fórmula (II) con ésteres malónicos de fórmula (IX) en presencia de una base tal como hidróxido de potasio o DBU.



Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$, n es 0 y R^1 representa amino sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido también se pueden obtener directamente por reacción de derivados de fórmula (VIII), en la que X es Cl con aminas secundarias acíclicas o cíclicas en piridina a temperaturas elevadas.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$, n es 0 y R^1 representa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi también se pueden obtener a partir de derivados (VII) como se ilustra en el esquema 4.

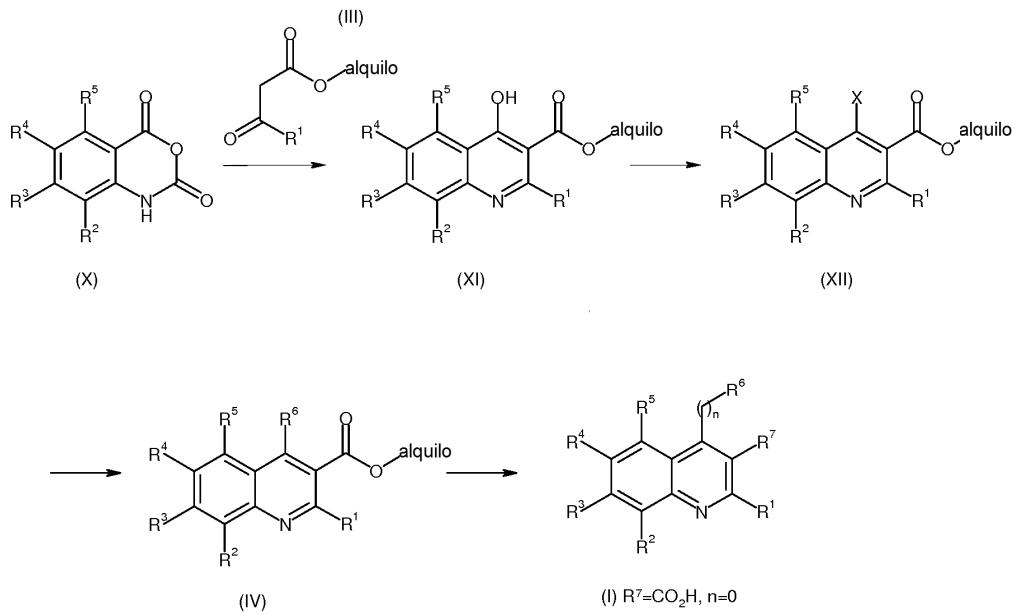
Esquema 4



- 10 Las quinolinonas de fórmula (VII) se pueden elaborar en derivados de fórmula (IV) por O-alkilación con un reactivo alquilante apropiado, tal como alquil-X, haloalquil-X, cicloalquil-X o halocicloalquil-X, en donde X es Br o I, en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico polar. La conversión de derivados de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es -COOH, n es 0 y R^1 representa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi se puede lograr tal como se ha discutido para el esquema 1.

15 Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es -COOH, n es 0, también se pueden preparar como se ilustra en el esquema 5.

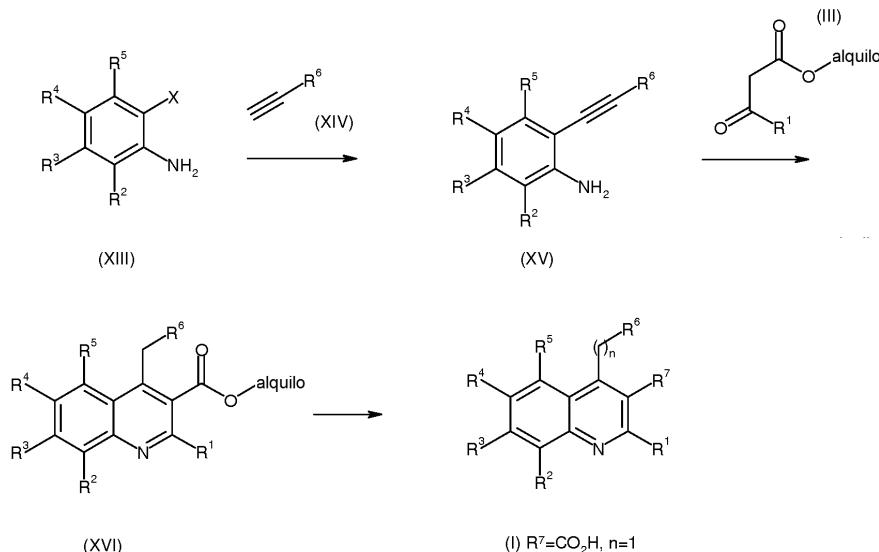
Esquema 5



- 20 Las 1H-benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-dionas de fórmula (X) se pueden hacer reaccionar con β -cetoésteres de fórmula (III) en presencia de una base tal como hidruro sódico para obtener compuestos de fórmula (XI). Los derivados de fórmula (XI) se pueden hacer reaccionar con oxicloruro de fósforo o oxibromuro de fósforo para obtener compuestos de fórmula (XII) en el que X representa Cl o Br respectivamente, o pueden hacerse reaccionar con N-fenilbisis (trifluorometanosulfonimida) en presencia de una base tal como hidruro sódico para obtener derivados de fórmula (XII), donde X es OTf. Los compuestos de fórmula (XII), en los que X es Cl, Br o OTf se pueden convertir en compuestos de fórmula (IV) por reacción con derivados de éster de ácido arilborónico o de ácido arilborónico usando condiciones de reacción de Suzuki, empleando catalizadores de paladio tales como tetraquis (tiifenilfosfina) paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio. La transformación de los derivados de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ es -COOH, n es 0 puede llevarse a cabo tal como se discutió para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$, n es 1 pueden prepararse como se ilustra en el esquema 6.

Esquema 6



5

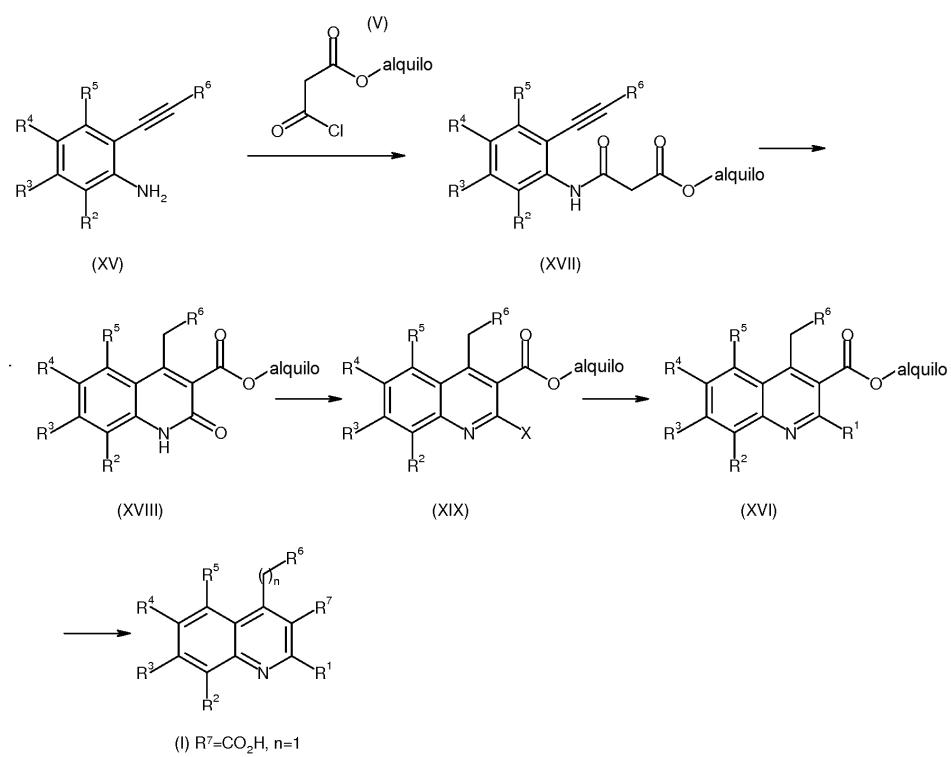
Los derivados de anilina de fórmula (XIII), en los que X es Br o I, se pueden hacer reaccionar con fenil acetilenos de fórmula (XIV) en presencia de un catalizador de paladio tal como cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), y yoduro de cobre (I) y una base tal como dietilamina para obtener compuestos de fórmula (XV). Los derivados de fórmula (XV) se pueden convertir en quinolinas de fórmula (XVI) por reacción con β -cetoésteres de fórmula (III) en presencia de ácido tolueno-4-sulfónico en metanol anhídrido o etanol. La conversión de derivados de fórmula (XVI) en compuestos de fórmula (I), en el que R^7 es $-COOH$, n es 1 puede llevarse a cabo tal como se discutió para el esquema 1.

10

Los compuestos de fórmula (I, $R^7 = CO_2H$, $n = 1$) también pueden prepararse como se ilustra en el esquema 7.

15

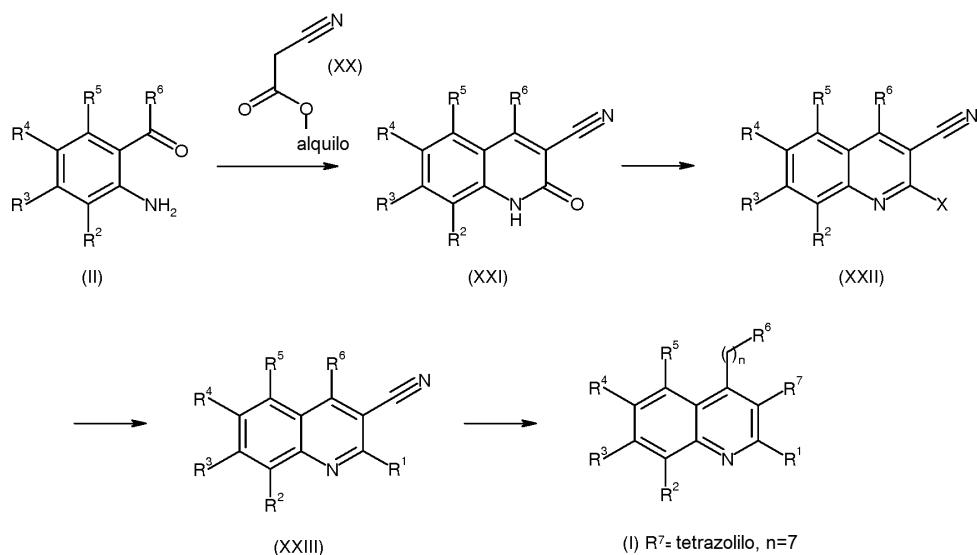
Esquema 7



5 La reacción de derivados de fórmula (XV) con cloruros de alquil malonilo de fórmula (V) en presencia de una base tal como trietilamina proporciona compuestos de fórmula (XVII) que se pueden ciclar en quinolinonas de fórmula (XVIII). Esta ciclación puede realizarse con hidruro de sodio en un disolvente aprótico polar tal como DMSO. La elaboración de compuestos de fórmula (XVIII) en derivados de fórmula (XIX), en los que X es Cl u OTf y la conversión posterior en derivados de fórmula (XVI) y finalmente en compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ es -COOH y n es 1 puede llevarse a cabo tal como se discutió para el esquema 2.

10 Los compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ es tetrazolilo y n es 0, se pueden preparar como se describe en el esquema 8.

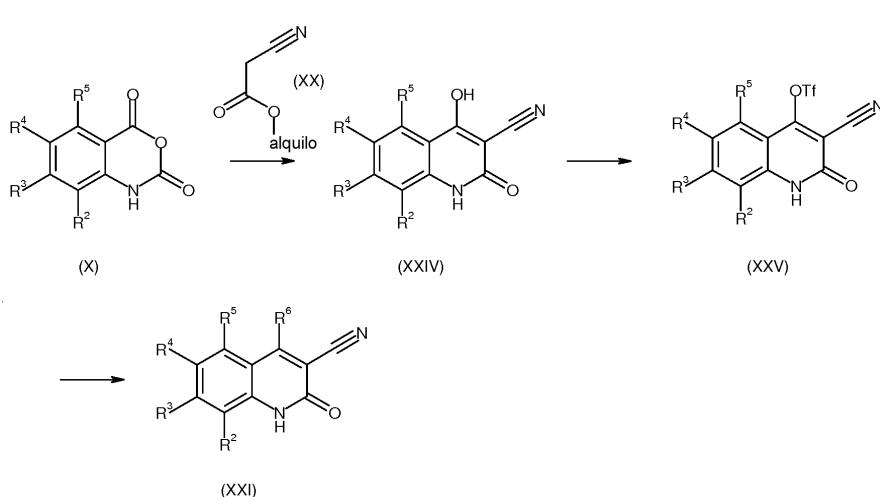
Esquema 8



15 Las aminobenzofenonas de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con ésteres de ácido cianoacético de fórmula (XX) para obtener quinolinonas de fórmula (XXI). Esta transformación puede realizarse en presencia de heptahidrato de cloruro de cerio (III) a temperaturas elevadas opcionalmente en un horno de microondas. La conversión de quinolinonas de fórmula (XXI) en compuestos de fórmula (XXII), en los que X es Cl u OTf y la reacción subsiguiente de desplazamiento nucleófilo para introducir sustituyentes R¹ se puede llevar a cabo tal como se discutió para el esquema 2. La reacción de derivados de fórmula (XXIII) con azida de trimetilestaño en un disolvente inerte tal como xileno a temperaturas elevadas proporciona compuestos de fórmula (I), en los que R⁷ es tetrazolilo y n es 0.

20 En el esquema 9 se ilustra una preparación alternativa de compuestos de fórmula (XXI).

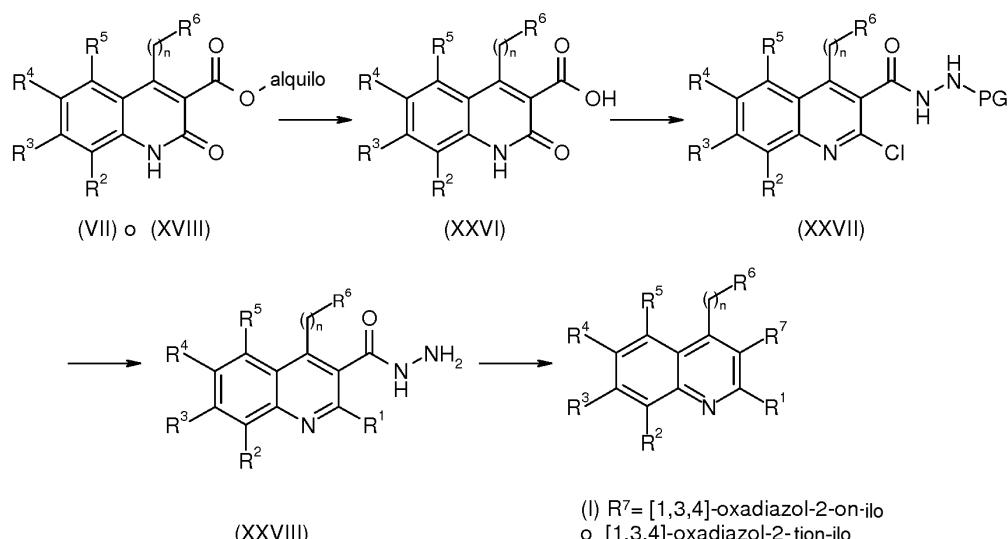
Esquema 9



Las 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diones de fórmula (X) se pueden hacer reaccionar con ésteres de ácido cianoacético de fórmula (XX) para obtener quinolonas de fórmula (XXIV) que pueden hacerse reaccionar con N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en presencia de una base tal como hidruro sódico para obtener derivados de fórmula (XXV). Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXI) por reacción con ácido arilborónico o derivados de éster de ácido arilborónico usando condiciones de reacción de Suzuki, empleando catalizadores de paladio tales como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio. La elaboración de derivados de fórmula (XXI) en compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ es tetrazolilo y n es 0 se discute en el esquema 8.

10 Los compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o un [1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo pueden prepararse como se ha descrito en el esquema 10.

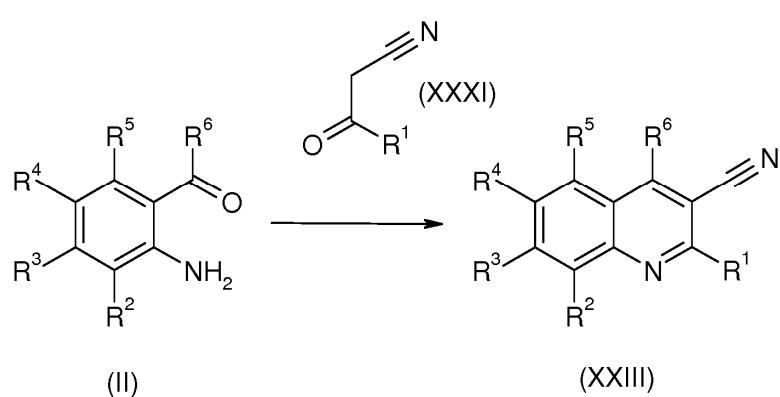
Esquema 10



15 Los derivados de fórmula (VII) o (XVIII) se pueden hacer reaccionar con hidróxido de litio en un disolvente tal como metanol o etanol a temperaturas elevadas para obtener ácidos carboxílicos de fórmula (XXVI). Para elaborar compuestos de fórmula (XXVI) en derivados de fórmula (XXVII), en los que PG es grupo protector se pueden hacer reaccionar primero con oxicloruro de fósforo y después con hidracina adecuadamente protegida. Si PG representa un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y se introducen aminas secundarias acíclicas o cíclicas como sustituyentes R¹, la escisión del grupo protector y el desplazamiento nucleofílico pueden realizarse en una etapa para obtener los compuestos de fórmula (XXVIII). Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden hacer reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente tal como THF para obtener compuestos de fórmula (I), en los que R⁷ es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo.

20 25 Alternativa a la ruta descrita en el esquema 8, los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar como se ilustra en el esquema 11.

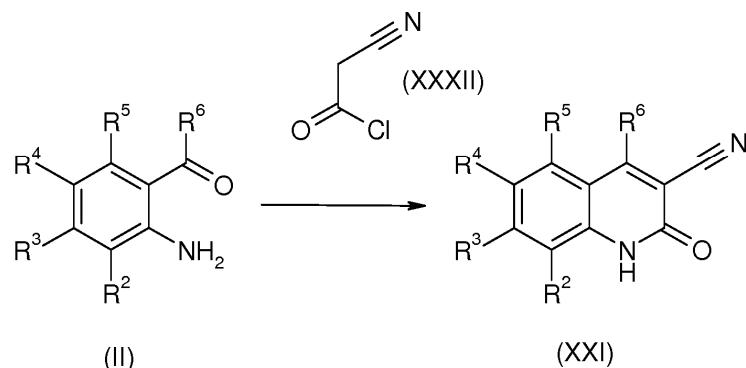
Esquema 11



Las aminobenzofenonas de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con β -ceto-nitrilos (XXXI) para obtener derivados (XXIII). Esta transformación se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como ácido metanosulfónico en tolueno a reflujo usando una trampa Dean-Stark para eliminar el agua.

- 5 Alternativa a las preparaciones descritas en los esquemas 8 y 9, las quinolonas de fórmula (XXI) también pueden prepararse como se ilustra en el esquema 12.

Esquema 12

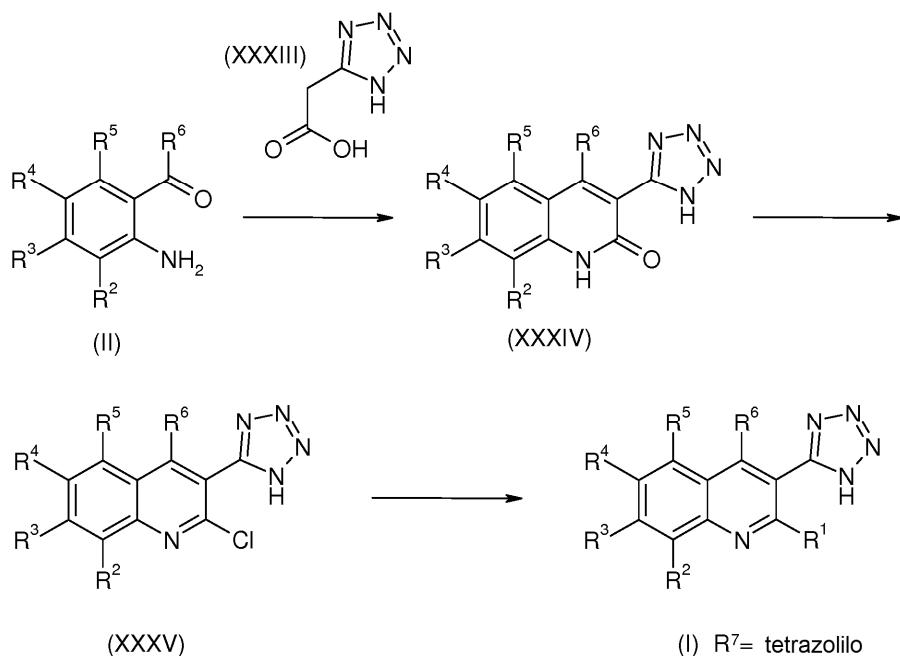


- 10 Las aminobenzofenonas de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con cloruro de cianoacetilo (XXXII) en presencia de una base tal como trietilamina para obtener compuestos de fórmula (XXI).

Los compuestos de fórmula (I), en los que R⁷ es tetrazolilo y n es 0, pueden prepararse como se describe en el esquema 13.

15

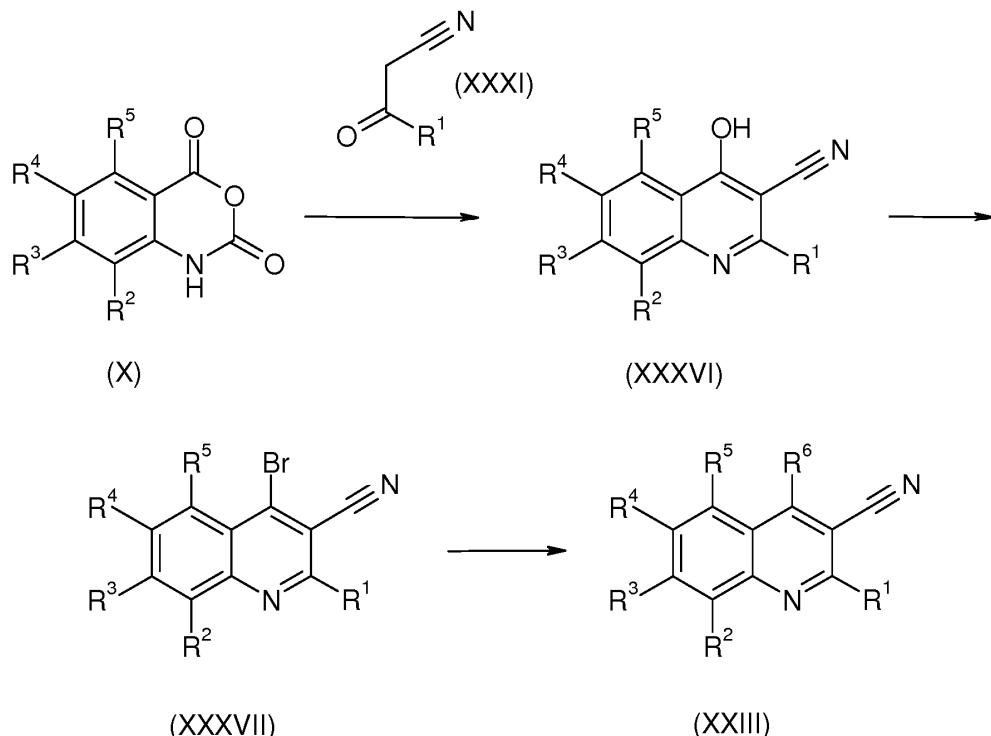
Esquema 13



- 20 Las aminobenzofenonas de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con ácido (1H-tetrazol-5-il)-acético (XXXIII) en presencia de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en acetato de etilo como disolvente para obtener compuestos de fórmula (XXXIV). Los derivados (XXXIV) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXXV) por reacción con oxicloruro de fósforo. Los compuestos de fórmula (XXXV) se pueden hacer reaccionar con aminas, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, para obtener compuestos de fórmula (I), en el que R⁷ representa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido.

Alternativa a las rutas descritas en los esquemas 8 y 11, los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar como se ilustra en el esquema 14.

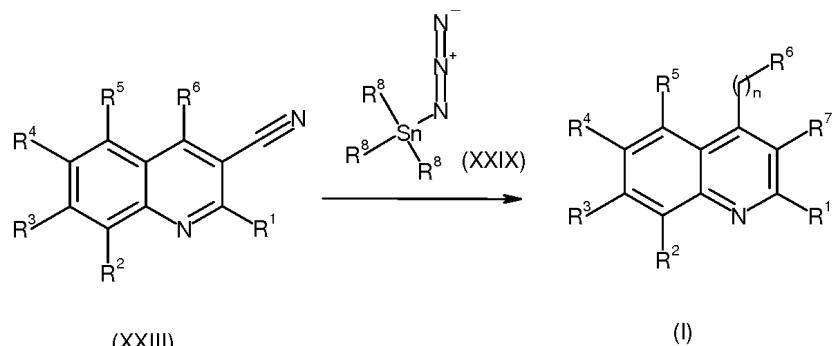
Esquema 14



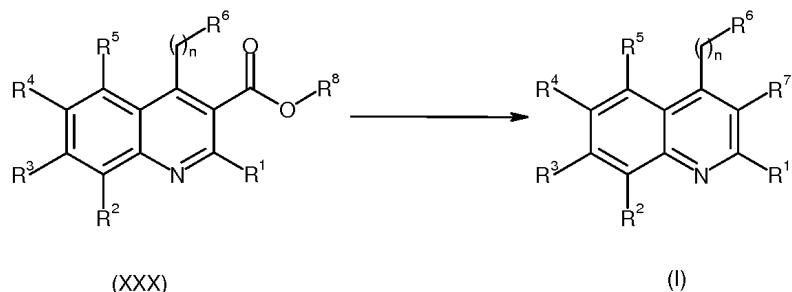
5 Las 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-dionas de fórmula (X) se pueden hacer reaccionar con β-ceto-nitrilos (XXXI) en presencia de una base tal como trietilamina para obtener compuestos de fórmula (XXXVI) que se puede hacer reaccionar con tribromuro de fósforo para obtener derivados de fórmula (XXXVII). Los compuestos de fórmula (XXXVII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (XXIII) por reacción con ácido arilborónico o derivados de éster de ácido arilborónico usando condiciones de reacción de Suzuki, empleando catalizadores de paladio tales como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base tal como carbonato de cesio.

10 También una realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que comprende la reacción de

- 15 a) un compuesto de fórmula (XXIII) en presencia de un compuesto de fórmula (XXIX);

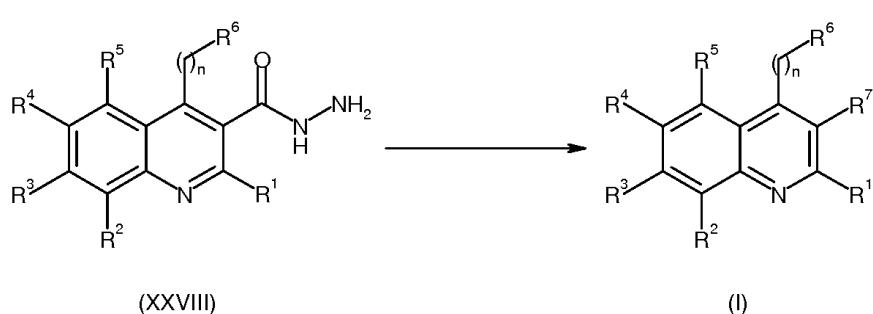


20 en particular en un disolvente, en particular xileno, a una temperatura comprendida entre 50 °C y refluxo, en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son como se definen aquí y en donde R⁷ es tetrazolilo y R⁸ o b) un compuesto de fórmula (XXX) en presencia de una base o un ácido;



en particular en presencia de hidróxido de sodio o de potasio en mezclas de disolventes que contienen agua- etanol o agua-metanol, o en presencia de yoduro de litio en piridina, a una temperatura comprendida entre TA y reflujo, o en el que R^8 es terc-butilo, en presencia De un ácido tal como HCl en un disolvente tal como dioxano o con TFA en un disolvente tal como DCM, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen aquí y en donde R^7 es -COOH y R^8 es alquilo, particularmente metilo, etilo o terc-butilo; o

c) un compuesto de fórmula (XXVIII) en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o 1,1'- tiocarbonildiimidazol;



En particular en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente tal como THF, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en la presente memoria y en el que R^7 es 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo.

También un objeto de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20 Del mismo modo, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí y un vehículo terapéuticamente inerte.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de la diabetes tipo 2, síndrome metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, enfermedades hepáticas, obesidad, lipodistrofia, cáncer, enfermedades oculares, enfermedades pulmonares, sarcoidosis, enfermedades renales crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades inflamatorias autoinmunes, preeclampsia y síndrome de ovario poliquístico.

30 Enfermedades hepáticas particulares son enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, como enfermedad hepática grasa no alcohólica, más particularmente esteatohepatitis no alcohólica.

La lipodistrofia particular es lipodistrofia genética y iatrogénica.

35 Enfermedades oculares particulares son enfermedades de los ojos apoyadas por proliferación endotelial y angiogénesis, particularmente degeneración macular y retinopatía.

Enfermedades pulmonares particulares son asma, displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

40 Enfermedades renales crónicas particulares son vasculitis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía diabética, nefritis lúpica, enfermedad renal poliquística y nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o toxinas.

45 Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento o profilaxis de lipodistrofia, diabetes tipo 2, dislipidemia,

aterosclerosis, enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, síndrome metabólico, obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas inflamatorias y autoinmunes.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes tipo 2, síndrome metabólico, atherosclerosis, dislipidemia, enfermedades hepáticas, obesidad, lipodistrofia, Enfermedades oculares, enfermedades pulmonares, sarcoidosis, enfermedades renales crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades inflamatorias autoinmunes, preeclampsia y síndrome de ovario poliquístico.

10 Otra realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes tipo 2, atherosclerosis, cáncer, enfermedad renal crónica y esteatohepatitis no alcohólica.

15 También una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de esteatohepatitis no alcohólica.

También una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para su uso en el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia.

20 Procedimientos de ensayo

Los compuestos se perfilaron para determinar la actividad contra FABP4 humano (huFABP4) y/o FABP5 humano (huFABP5) en ensayos resueltos en tiempo de transferencia de energía de fluorescencia (TR-FRET) en terbio (Tb) que monitorizan la unión directa de ácido graso marcado con Bodipy con proteínas FABP marcadas con His6 (HuFABP4 se expresó internamente en E.Coli y se purificó, se adquirió huFABP5 de Cayman Chemical Co., nº cat. 10010364), unido a anticuerpo anti His6 marcado con terbio. Las lecturas de ensayo reflejaron la transferencia de energía, tras la unión del ligando a la proteína FABP, desde la molécula donadora de terbio hasta la porción aceptora Bodipy. La concentración final de ligando (125 nM) se aproximó a la Kd para cada proteína.

30 Se diluyeron secuencialmente las soluciones DMSO de reserva (1,8 mM) de los compuestos 3 veces para diez concentraciones con DMSO al 100% (concentración final del compuesto 50 μ M a 0,003 μ M). Se pipetearon secuencialmente 1 μ l de estas diluciones de compuesto y 1 μ l de ácido graso marcado con Bodipy 4,5 μ M en DMSO al 100% (Bodipy FL C11, nº cat. D3862, Invitrogen) en los pocillos de placas de polipropileno negro de 384 pocillos (Thermo Matrix cat. 4344). Se añadió luego proteína FABP4 o FABP5 (28 μ l de proteína 64 nM en Tris 25 mM pH 7,5, gammaglobulina 0,4 mg/ml, DTT 1 mM, NP40 0,012%, concentración final de proteína: 50 nM). Los ensayos blancos contenían ligando, pero no proteína. Los controles neutrales contenían el ligando, pero no el compuesto. Despues de añadir el reactivo de detección (anticuerpo Tb antiHis6, Columbia Biosciences, TB-110, 6 μ l de una solución Ab 24 nM en Tris 25 mM pH 7,5, γ -globulina 0,4 mg/ml, concentración final de Tb antiHis6 Ab: 4 nM) las placas se centrifugaron un minuto a 1000 rpm. Despues de una incubación a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos, las placas se leyeron usando un lector Envision (Perkin Elmer, longitud de onda de extinción: 340 nm, emisión: 490 nm y 520 nm, tiempo de retardo: 100 μ s, ventana de tiempo: 200 μ s, 50 destellos).

45 Las condiciones de ensayo finales fueron: proteína FABP 50 nM, ácido graso marcado Bodipy 125 nM, NP40 0,009% (vol/vol), DMSO al 5,5% (vol/vol) en un volumen de ensayo final total de 36 μ l. El ensayo se realizó por triplicado.

50 Se usaron la proporción de unidades de fluorescencia relativa (RFU) (520 nm * 10000/488 nm) para calcular el porcentaje de inhibición: 100-(relación RFU del compuesto - blanco)/ control neutro - blanco) * 100. Estos valores porcentuales de inhibición fueron entonces ajustados a las curvas de respuesta de dosis usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo sigmoidal dosis-respuesta de Hill). Las CI50 reflejaban concentraciones de compuestos asociadas con una inhibición del 50% de la actividad proteica comparada con la de los controles neutros.

Caso: 30688

Ejemplo	Cl50 h-fabp4- ecoli-r μM	Cl50 h-fabp5- ecoli-r μM
1	0.0424	4.786
2	0.0512	2.62
3	0.216	20.98
4	0.125	6.41
5	0.0755	1.0935
6	0.057	2.802
7	3.964	
8	0.0671	7.101
9	0.729	10.34
10	0.112	3.218
11	0.131	18.56
12	0.283	
13	0.165	2.685
14	0.0821	4.891
15	0.0449	4.329

16	0.0947	5.195
17	0.169	19.87
18	0.0429	10.7
19	0.0275	0.618
20	0.152	16.47
21	0.0617	0.294
22	0.0534	0.459
23	0.0517	0.952
24	0.074	0.179
25	0.114	5.798
26	0.172	8.54
27	0.0828	0.518
28	0.0505	0.211
29	0.0974	3.678
30	2.055	
31	0.06115	9.227
32	0.07035	28.575
33	0.212	18.98

ES 2 609 773 T3

34	0.0822	17.96
35	0.0889	10.8
36	0.166	6.182
37	0.22	15.19
38	9.248	
39	0.999	19.32
40	0.0548	0.251
41	0.0533	0.587
42	0.0561	4.56
43	0.0819	1.334
44	0.0677	0.128
45	0.0591	0.136
46	0.127	10.09
47	0.0654	4.054
48	0.0769	7.54
49	0.0859	39.28
50	0.0361	0.183
51	0.0352	0.266
52	0.0445	1.402
53	0.0956	8.392
54	0.0561	0.181

55	0.0507	0.235
56	0.0498	0.365
57	0.0477	1.555
58	0.0476	1.558
59	0.0603	0.159
60	0.0603	10.12
61	0.109	3.695
62	0.272	19.27
63	0.124	14.19
64	0.0608	0.285
65	0.0665	0.235
66	0.0445	8.424
67	0.0454	0.182
68	0.0408	0.205
69	0.294	16.34
70	0.0619	0.257
71	2.909	10.83
72	0.0343	0.615
73	0.0468	1.237
74	0.0405	0.694
75	0.0937	0.765

ES 2 609 773 T3

76	0.0602	0.184
77	0.0705	0.386
78	0.0398	1.8073
79	0.246	13.95
80	0.093	6.09
81	0.0635	9.956
82	0.126	11.33
83	0.093	14.5
84	0.0683	0.134
85	0.0423	0.314
86	0.0524	0.414
87	0.785	4.016
88	0.423	1.939
89	0.902	1.381
90	0.3772	3.0951
91	0.0193	1.0644
92	0.0867	4.3067
93	0.0256	2.385
94	0.0289	2.1291
95	0.765	7.8007
96	0.0663	2.2954

97	0.0317	1.4315
98	1.392	2.1168
99	1.339	3.01
100	0.0439	0.1634
101	0.0103	0.1637
102	0.0326	0.0961
103	0.025	0.0638
104	0.0218	0.1753
105	0.0273	0.1396
106	0.0165	0.0798
107	0.0133	0.0623
108	0.0132	0.0512
109	0.0128	0.2784
110	0.0336	0.336
111	0.0205	0.4147
112	0.0247	0.1311
113	0.0255	0.1521
114	0.0255	0.2438
115	0.1677	0.2618
116	0.0123	0.4593
117	0.0316	0.6545

118	0.0184	0.3302
119	0.0209	0.6975
120	0.0214	0.9824
121	0.0111	0.2039
122	0.0356	0.2178
123	0.0867	2.9036

124	0.028	5.7926
125	0.0297	4.5218
126	0.0176	2.3833
127	0.0846	2.5497
128	0.1693	0.0689

Los compuestos de fórmula (I) y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe aquí tienen valores de IC_{50} (inhibición de FABP4) entre 0,000001 μM y 1000 μM , compuestos particulares tienen valores de IC_{50} entre 0,000005 μM y 500 μM , otros compuestos particulares tienen valores de IC_{50} entre 0,00005 μM y 5 μM .

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describen aquí tienen valores de IC_{50} (inhibición de FABP5) entre 0,000001 μM y 1000 μM , compuestos particulares tienen valores de IC_{50} entre 0,000005 μM y 500 μM , otros compuestos particulares tienen valores de IC_{50} entre 0,00005 μM y 50 μM .

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (por ejemplo en forma de aerosoles nasales) o rectalmente (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse, por ejemplo, como tales adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en amplios límites y, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, puede ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferiblemente en 1-3 dosis

individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades,. Sin embargo, quedará claro que el límite superior dado en este documento puede ser excedido cuando se demuestra que está indicado.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes tipo 2 (tales como, pero sin limitarse a, retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética), enfermedad de las arterias coronarias, obesidad y enfermedades inflamatorias subyacentes, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades autoinmunes/inflamatorias

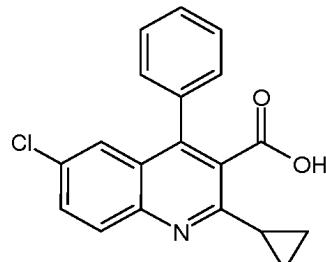
10 La invención se ilustra a continuación mediante Ejemplos, los cuales no tienen carácter limitativo.

En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden separarse por métodos descritos en la presente memoria o por métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como por ejemplo cromatografía quiral o cristalización.

15

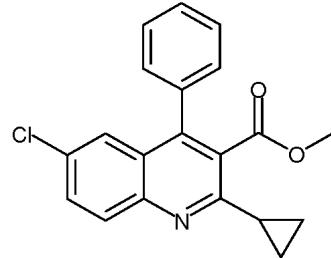
Ejemplos

Ejemplo 1 Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico



20

Etapa A: 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo

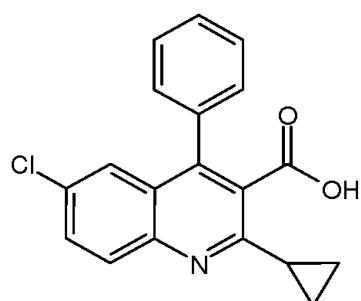


25

En un matraz de fondo redondo de 5 ml, se combinaron (2-amino-5-clorofenil) (fenil) metanona (100 mg, 432 μ mol, Eq: 1,00) y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (79,8 mg, 561 μ mol, Eq: 1,3) con EtOH (1,5 ml) para proporcionar una solución de color amarillo claro. Se añadió triflato de iterbio (26,9 mg, 43,2 μ mol, Eq: 0,1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, tras lo cual se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 46%) como un polvo blanco.

30

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico



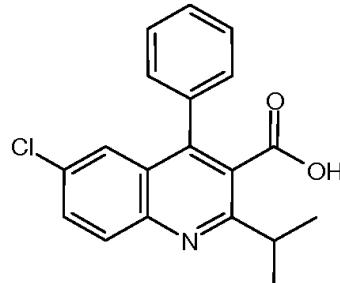
35

Se combinó 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (67 mg, 198 μ mol, Eq: 1,00) con metanol (1,6 ml) para proporcionar una suspensión blanca. Se añadieron dos gotas de THF para ayudar a la solubilización. Se disolvió KOH (91 mg, 1,62 mmol, Eq: 8,18) en agua (140 μ l) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de

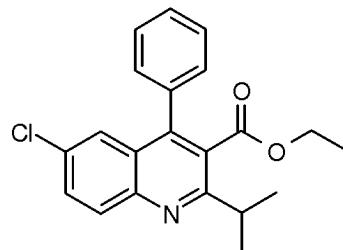
reacción se calentó a 65 °C para proporcionar una solución incolora y se agitó a 65 °C durante 50 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua. La acidificación con HCl (6 N) a pH 1 produjo un precipitado blanco, que se filtró y secó a alto vacío para producir ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico (50 mg, 77%) como un polvo blanco. EM (ESI): 324,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 2: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

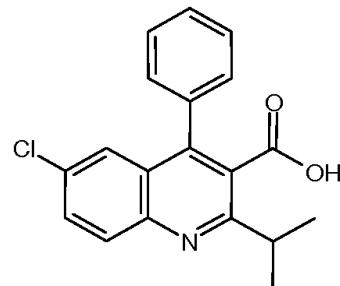


10 Etapa A: 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 etapa A usando como materiales de partida (2-amino-5-clorofenil) (fenil) metanona y 3-isopropil-3-oxopropanoato de etilo.

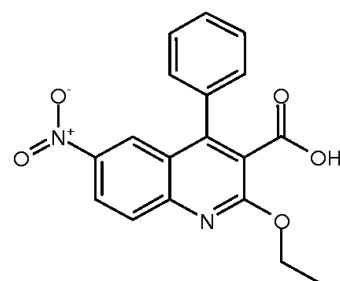
Etapa B: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1 etapa B a partir de 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo. EM (ESI): 326,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3: Ácido 2-etoxy-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

25

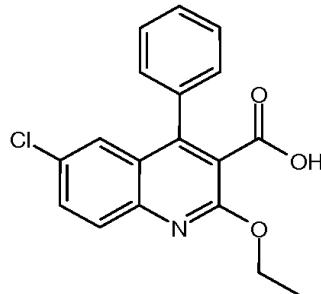


30 Se suspendió una solución de 2-cloro-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmol) en etanol y se trató con KOH 3N (0,1 ml, 10,7 Eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas, después se añadió KOH 3N (0,1 ml, 10,7 eq.) y se continuó agitando a 80 °C durante 24 h más. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó a pH

1 con HCl 1N. La suspensión se extrajo con diclorometano y los extractos se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 82%) como un polvo blanco. EM (ESI): 339,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo de referencia 4: Ácido 2-etoxy-6-cloro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

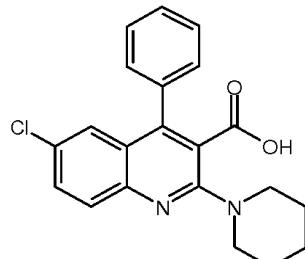
5



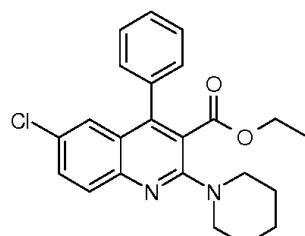
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 3 usando 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B) como material de partida. EM (ESI): 328,2 ($M+H$)⁺.

10

Ejemplo 5 Ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

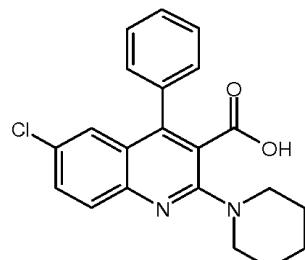


15 Etapa A: 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa A a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B) y piperidina.

Etapa B:

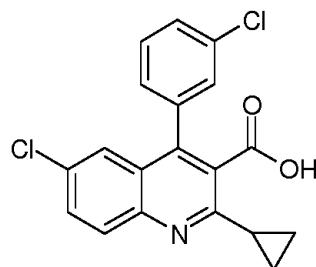


25

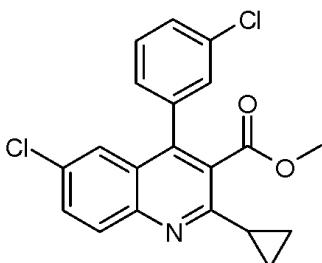
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1 etapa B a partir de 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-ilquinolina-3-carboxilato de etilo. EM (ESI): 367,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 6: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico

30



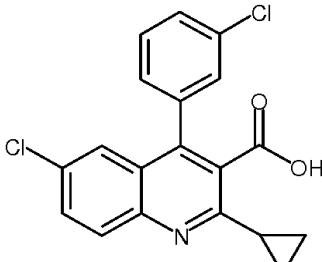
Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de metilo



5

A una mezcla de (2-amino-5-clorofenil)(3-clorofenil)metanona (81 mg, 0,31 mmol, 1 eq) y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (56,2 mg, 0,40 mmol, 1,3 eq) en etanol (3 ml) se añadió triflato de iterbio (19 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) y la solución amarilla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de etanol para proporcionar el producto deseado (49 mg, 43%) como un sólido blanco que no requirió ninguna purificación adicional. EM (ESI): 372,1 ($M+H$)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico

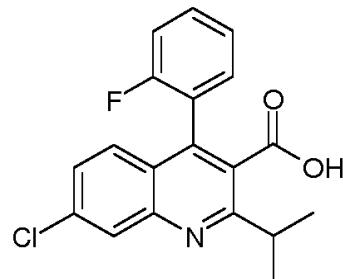


15

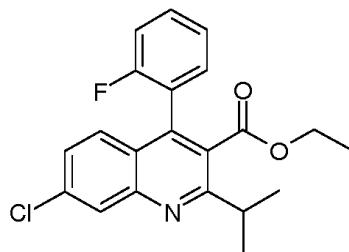
A una suspensión blanca de 6-chloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (45 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en etanol (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (604 μ l, 0,60 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a refluro durante la noche. La solución transparente se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 3 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:heptano 1:1: con 5% de AcOH) para proporcionar el ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxílico (32 mg, 74%) como un sólido blanco. EM (ESI): 358,1 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 7: Ácido 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico



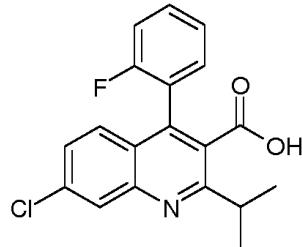
30 Etapa A: 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropylquinolina-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6 etapa A a partir de una mezcla de (2-amino-4-cloro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona y 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo. Sólido blanco. EM (ESI): 372,1 ($M+H$)⁺.

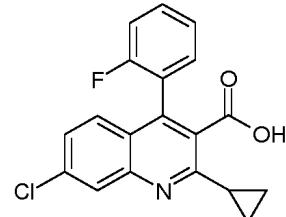
5

Etapa B: Ácido 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico



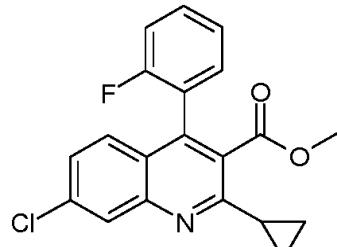
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 344,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 8: Ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina-3-carboxílico



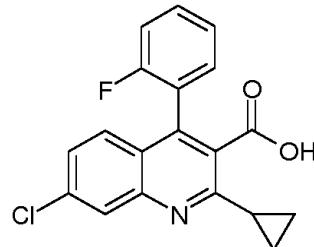
15

Etapa A: 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo



20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa A a partir de una mezcla de (2-amino-4-cloro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona y 3-ciclopropil-3-oxo-propionato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 356,1 ($M+H$)⁺.

Etapa B: Ácido 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropyl-quinolina-3-carboxílico



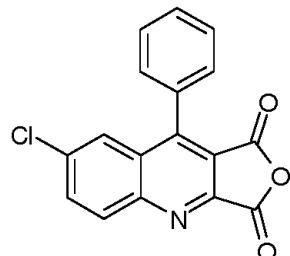
25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 7-cloro-4-(2-fluorofenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 342,0 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 9: Ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenilquinolina-3-carboxílico

5

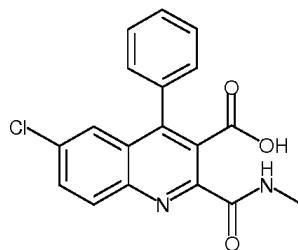
Etapa A: 7-Cloro-9-fenil-furo [3,4-b] quinolina-1,3-diona



10 Se añadió anhídrido acético (288 ml, 3,0 mmol) a una suspensión agitada de ácido 6-cloro-4-fenilquinolina-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0,31 mmol) en dimetoxietano (1 ml) en una atmósfera de N₂ seguido de la adición de piridina (49 μ l, 0,61 mmol) a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche y el sólido resultante se separó por filtración, se lavó con éter y se secó al aire para proporcionar 68 mg (72%) en forma de un sólido blanco.

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

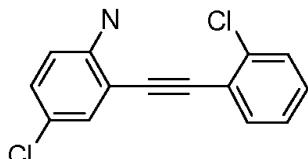


20 A una solución de 7-cloro-9-fenilfuro[3,4-b]quinolina-1,3-diona (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) se le añadió metilamina (2M en THF, 807 μ l, 1,61 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOH al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI): 338,9 ($M+H$)⁺.

25

Ejemplo 10: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxílico

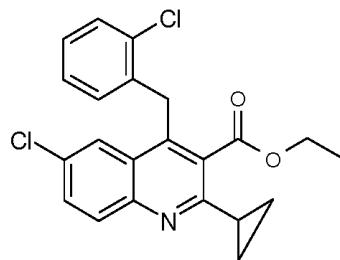
Etapa A: 4-Cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-fenilamina



30 A una disolución agitada de 4-cloro-2-yodo-fenilamina (500 mg, 1,97 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se añadió PdCl₂ (PPh₃)₂ (7 mg, 0,02 mmol) seguido de yoduro de cobre (I) (3,7 mg, 0,02 mmol), 1-cloro-2-etinil-benceno (0,28 ml, 2,36 mmol) y dietilamina (1,65 ml, 15,78 mmoles) bajo nitrógeno a TA. La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 50 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con EtOAc al 4% en hexano) para proporcionar 4-cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-fenilamina (320 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 262 ($M+H$)⁺.

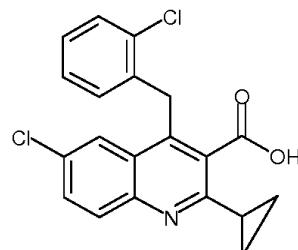
35

40 Etapa B: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de etilo



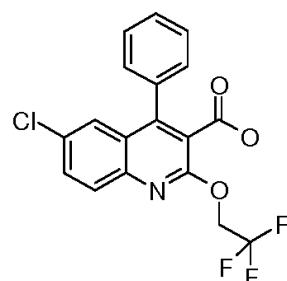
5 A una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (100 mg, 0,38 mmol, 1 eq) y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (89,4 mg, 0,57 mmol, 1,5 eq) En EtOH anhidro (5 ml), se añadió p-TsOH.H₂O (72,6 mg, 0,38 mmol, 1 eq) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por 10 cromatografía en columna ultrarrápida (elución con acetato de etilo al 3% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico (33 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM (ESI): 400,0 (M+H)⁺.

Etapa C: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico

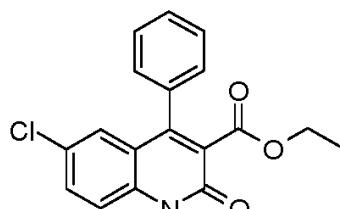


15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 372,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo



25 A una mezcla de (2-amino-5-cloro-fenil)-fenilmetanona (5 g, 21,58 mmol) y éster dietílico de ácido malónico (4,565 ml, 30,21 mmol) se añadió DBU (0,45 ml, 3,02 mmol) en nitrógeno y la mezcla se agitó a 180-190 °C durante 16 h. Después de enfriar, el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, 30 eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo puro (3,5 g, 49%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 328(M+H)⁺.

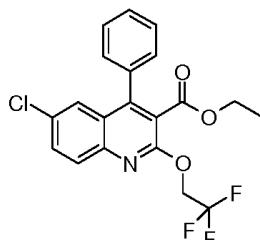
Etapa B: 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



5 Se añadió POCl_3 (15 ml) a 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihydroquinolina-3-carboxilato de etilo (3 g, 9,15 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua fría y el pH se ajustó a 7 con solución de amoníaco y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexano) para proporcionar 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carboxílico (2 g, 63%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM: 346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

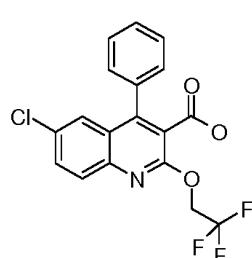
Etapa C: 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo



15 A la solución agitada de 2,2,2-trifluoroetanol (0,051 ml, 0,69 mmol) en 4 ml de DMF, se añadió NaH (28 mg, 0,69 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió una solución de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,58 mmol) en 2 ml de DMF seco. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y después se diluyó con más agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5% en hexano) para obtener 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo (140 mg, 59%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 410 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

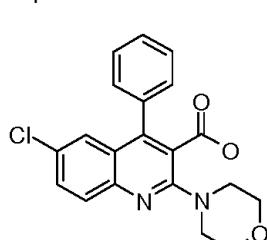
20

25 Etapa C: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

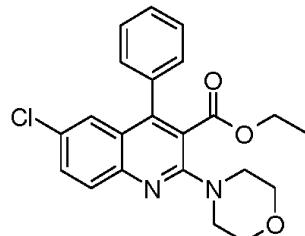


30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1 N en etanol. Sólido blanquecino (19,2 mg, 17%). CL-EM: 382 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 Ejemplo 12: Ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

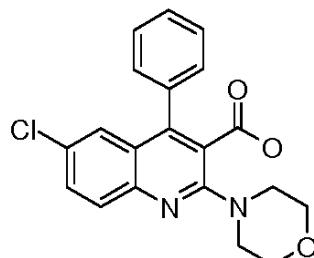


Etapa A: 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



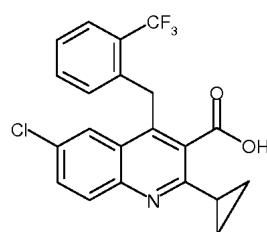
- 5 A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 100 mg, 0,29 mmol) en un tubo sellado se añadió morfolina (0,038 ml, 0,43 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar, esta mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano) para proporcionar 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (65 mg, 57%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM: 397 (M+H)⁺.
- 10

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

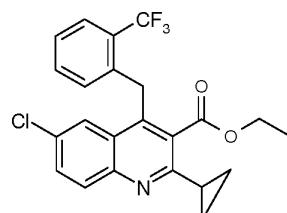


- 15 A una solución agitada de 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml) se añadió NaOH 1N (1,26 ml, 1,26 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo para eliminar las impurezas no polares y luego se ajustó el pH a 4-3 con ácido cítrico al 10% bajo enfriamiento. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante Prep-HPLC seguido de Prep-TLC para obtener ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-carboxílico puro en forma de un sólido amarillo pálido (14 mg, 15%). CL-EM: 369 (M+H)⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 13: Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico



- 30 Etapa A: carboxilato de etilo 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxílico

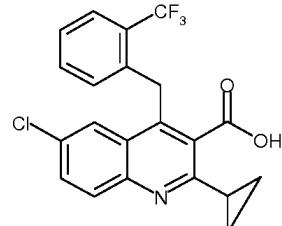


- 35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de una mezcla de 4-cloro-2-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)anilina (preparada en analogía al ejemplo 10 etapa A, a partir de 1-etinil-2-(trifluorometil)

benceno y 4-cloro-2-yodoanilina) y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo y pTsOH-H₂O en etanol seco. Sólido blanquecino (25 mg, 11%). EM (ESI): 434,4 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico

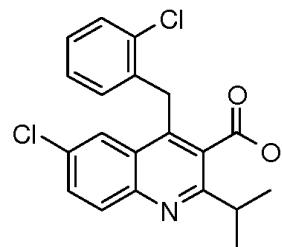
5



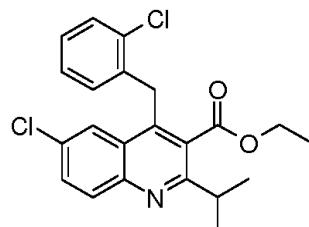
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 406,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 14: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico



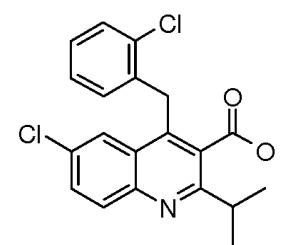
15 Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo



20 A una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (preparada como se describe en el ejemplo 10 etapa A, 100 mg, 0,38 mmol) y 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,092 ml, 0,57 mmol) en EtOH anhídro (10 ml), se añadió p-TsOH-H₂O (72,56 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se sometió a refljo durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con EtOAc al 3% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de etilo (35 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso amarillo. CL- EM: 402 (M+H)⁺.

25

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

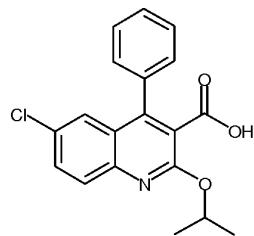


30

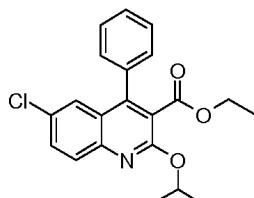
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,074 Mmol) y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco (16 mg, 57%) LC-MS: 374 (M+H)⁺.

35

Ejemplo de Referencia 15: Ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo

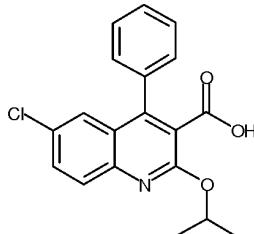


5

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 11 etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B) y propan-2-ol. Sólido amarillo (35 mg, 33%). CL-EM: 370 ($M+H$)⁺.

10

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

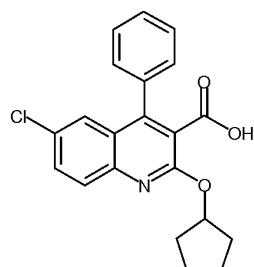


15

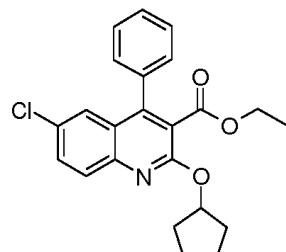
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanquecino (17,2 mg, 47%). CL-EM: 342 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 16: Ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



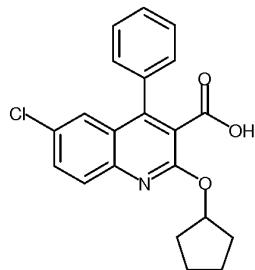
Etapa A: 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



25

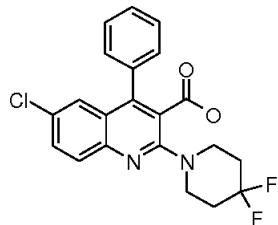
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 11 etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B) y ciclopentanol. Líquido pegajoso incoloro. (50 mg, 44%). CL-EM: 396 (M+H)⁺.

5 Paso B: Ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

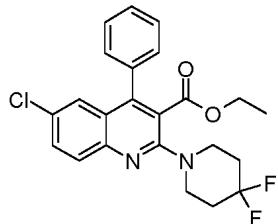


10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido blanquecino (28,5 mg, 77%). CL-EM: 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: Ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

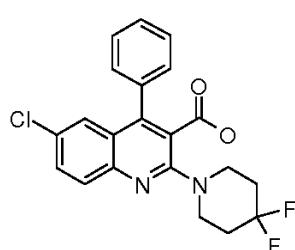


15 Etapa A: 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo



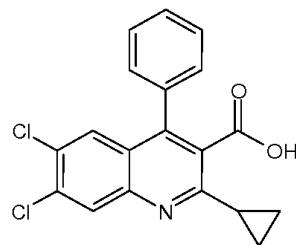
20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 11 etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B) y 4,4-difluoropiperidina. Sólido amarillo pálido (110 mg, 44%). CL-EM: 431 (M+H)⁺.

25 Etapa B: Ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

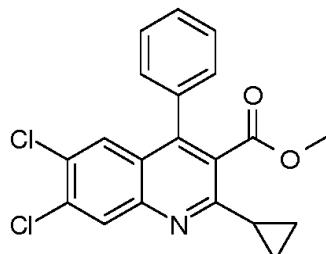


30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido (55 mg, 74%). CL-EM: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 18: Ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



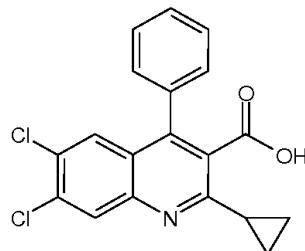
Etapa A: 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



5

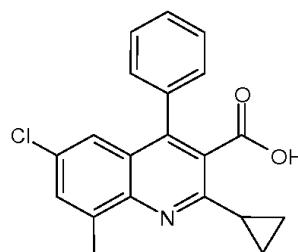
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6 etapa A a partir de una mezcla de (2-amino-4,5-diclorofenil)-fenilmetanona y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 372,1 ($M+H$)⁺.

10 Etapa B: Ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



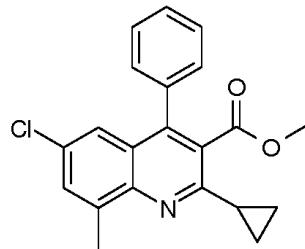
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y KOH en una mezcla de etanol/agua. Sólido blanco. EM (ESI): 358,0 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 19: Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



20

Etapa A: 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo

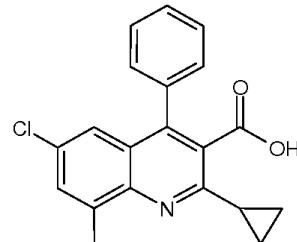


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa A a partir de una mezcla de (2-amino-5-cloro-3-metilfenil)-fenil-metanona y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 352,2 ($M+H$)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

5



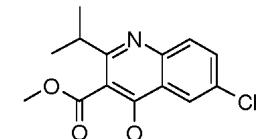
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y KOH en una mezcla de etanol /agua. Sólido blanco. EM (ESI): 338,2 ($M+H$)⁺.

10

Ejemplo 20: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico

15

Etapa A: 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



20 A la solución agitada de 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (34,8 ml, 242,94 mmol) en 30 ml de dimetilacetamida bajo nitrógeno se añadió una porción de hidruro de sodio (60%, 972 mg, 24,9 mmol) A 0 °C, se agitó durante 30 min a TA seguido de la adición de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (4,0 g, 20,24 mmol) en dimetilacetamida (34 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 1 h, se monitorizó mediante TLC, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con EtOAc al 40% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 39%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 280($M+H$)⁺.

25

25 A la solución agitada de 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (34,8 ml, 242,94 mmol) en 30 ml de dimetilacetamida bajo nitrógeno se añadió una porción de hidruro de sodio (60%, 972 mg, 24,9 mmol) A 0 °C, se agitó durante 30 min a TA seguido de la adición de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (4,0 g, 20,24 mmol) en dimetilacetamida (34 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120 °C durante 1 h, se monitorizó mediante TLC, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con EtOAc al 40% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 39%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 280($M+H$)⁺.

30

30 Etapa B: 4-bromo-6-cloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo

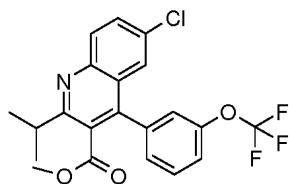


35

35 A una solución agitada de 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 2,86 mmol) en 15 ml de DCM se añadió POBr₃ (1,23 g, 4,3 mmol) A 25 °C y la mezcla de reacción resultante se calentó a refluo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 5% en hexano en una columna de cromatografía malla 100-200 de gel de sílice) para proporcionar 4-bromo-6-cloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo puro (500 mg, 51%) como un sólido blanco. CL-EM: 343 ($M+H$)⁺.

40

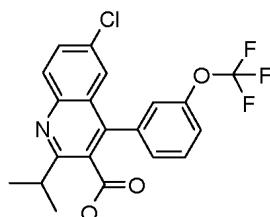
Etapa C: 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-bromo-6-cloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol), K_2CO_3 (183 mg, 1,31 mmol) y ácido 3 trifluorometoxifenilborónico, 0,35 mmol) en dimetilformamida (4 ml) en un tubo sellado se purgó con argón durante 20 minutos seguido de la adición de $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,04 mmol), se purgó de nuevo con argón durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h bajo agitación. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto. Este residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con EtOAc al 2% en hexano) para proporcionar 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxifenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (65 mg, 35%) en forma de un líquido pegajoso amarillo pálido. CL-EM: 424 (M+H)⁺.

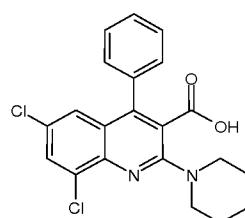
Etapa D: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico

15



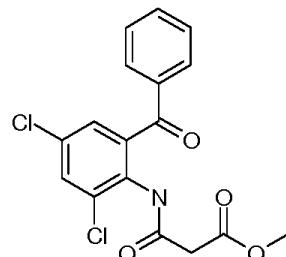
A la solución agitada de 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,118 mmol) en 3 ml de piridina bajo nitrógeno se le añadió yoduro de litio (158 mg, 1,18 mmol) a TA. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a refljo durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10% bajo enfriamiento. La fase acuosa se extrajo luego con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante TLC preparativa (fase móvil: MeOH al 5% en DCM) ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxifenil)-quinolina-3-carboxílico (25 mg, 52%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



30

Etapa A: N-(2-benzoil-4,6-dicloro-fenil)-malonamato de metilo



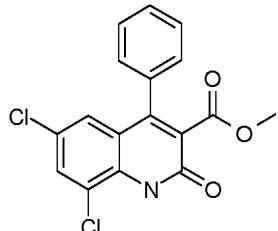
35

Se añadió gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (317 mg, 249 μ l, 2,25 mmol, Eq: 1,2) a una solución amarilla de (2-amino-3,5-dicloro-fenil)-fenilmetanona (500 mg, 1,88 mmol, Eq: 1,00) en DCM (5 ml) a 0 °C. La solución amarilla se dejó entonces calentar lentamente a TA. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó

con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo marrón claro restante (603 mg) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (ESI): 366,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B: 6,8-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo

5

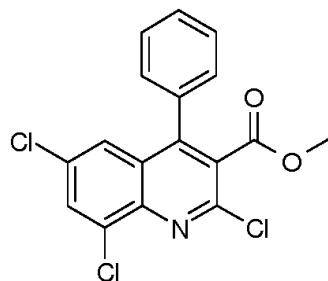


N-(2-benzoil-4,6-dicloro-fenil)-malonamato de metilo bruto (600 mg, 1,64 mmol, Eq: 1,00) de la etapa A se suspendió en metanol (16 ml) y se añadió una solución de metanolato de sodio en metanol (13,8 ml, 0,5 M, 6,88 mmol, Eq: 4,2).

10 La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h y después se dejó enfriar a TA durante la noche. La mayor parte del metanol se eliminó al vacío y el residuo restante se vertió sobre hielo. La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl 1 N y 0,1 N y precipitó un sólido de color marrón claro. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de MeOH y se secó. El compuesto del título resultante (522 mg, sólido marrón claro) se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (ESI): 348,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

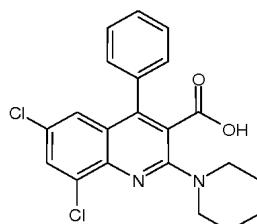
15

Etapa C: 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 11 etapa B a partir de 6,8-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo y POCl_3 . Sólido marrón claro. EM (ESI): 366,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa D: Ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

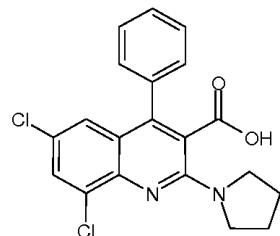


25

Una solución de 2,6,8-tricloro-4-fenilquinolina-3-carboxilato de metilo (115 mg, 0,314 mmol, Eq: 1,00) y piperidina (150 mg, 174 μl , 1,76 mmol, Eq: 5,6) en piridina (1,5 ml) se agitó a 135 °C durante 3 h en un tubo sellado. La solución se dejó enfriar a TA y se añadieron agua fría y hielo. Se precipitó un sólido amarillo claro que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (42 mg, 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de metilo EM (ESI): 415,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)). El licor madre se evaporó, se añadió agua al residuo restante y se ajustó el pH a 2 con HCl 0,1 N. La mezcla se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para producir el compuesto del título (64 mg, sólido amarillo). EM (ESI): 401,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

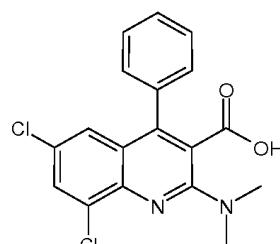
35

Ejemplo 22: Ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



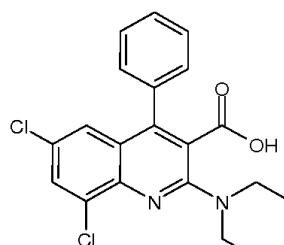
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y pirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 387,2 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 23: Ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolino-3-carboxílico



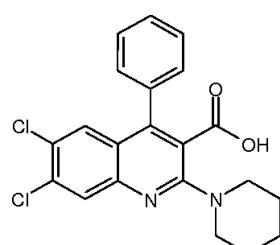
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y dimetilamina (40% en H₂O). Sólido amarillo claro. EM (ESI): 361,1 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 24: Ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolino-3-carboxílico



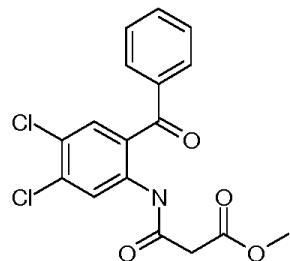
20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y dietilamina. Espuma de color marrón. EM (ESI): 389,0 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 25: Ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolino-3-carboxílico



25

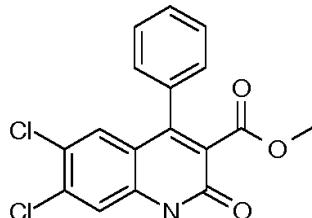
Etapa A: N-(2-benzoil-4,5-dicloro-fenil)-malonamato de metilo



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa A a partir de (2-amino-4,5-dicloro-fenil)-fenilmetanona y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. EM (ESI): 366,0 ($M+H$)⁺.

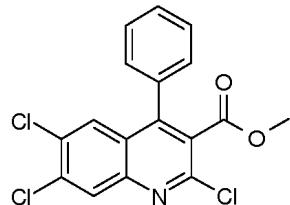
5

Etapa B: 6,7-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 21 etapa B a partir de N-(2-benzoil-4,5-dicloro-fenil)malonamato de metilo. EM (ESI): 348,0 ($M+H$)⁺.

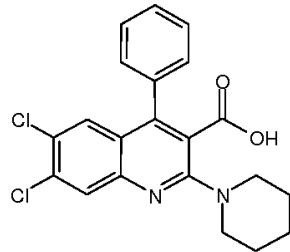
Etapa C: 2,6,7-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



15

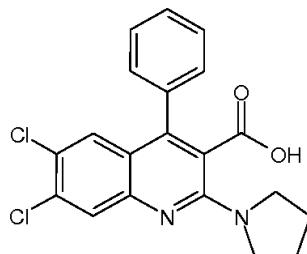
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa C a partir de 6,7-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. EM (ESI): 348,0 ($M+H$)⁺.

20 Etapa D: Ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



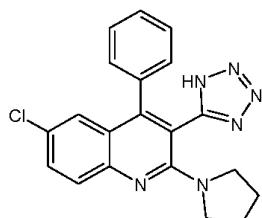
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,7-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y piperidina. Sólido marrón. EM (ESI): 401,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 26: Ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

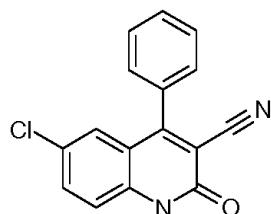


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 25 etapa D a partir de 2,6,7-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 25 etapa C) y pirrolidina. Sólido marrón.
 5 EM (ESI): 387,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 27: 6-Cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina

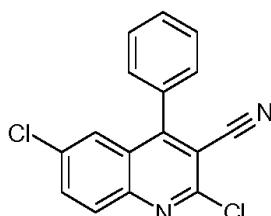


10 Etapa A: 6-Cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



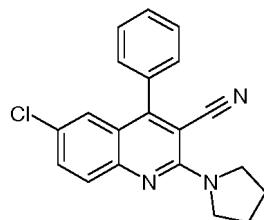
15 Una mezcla de (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona (1 g, 4,32 mmol, Eq: 1,00), 2-cianoacetato de etilo (2,44 g, 2,3 ml, 21,6 mmol, Eq: 5) y cloruro de cerio (III) heptahidrato (322 mg, 863 μ mol, Eq: 0,2) se calentó a 200 °C durante 30 min en un microondas. Después se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 0,1 N. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo (3x) y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo restante se trituró con una mezcla de DCM (5 ml) y heptano (2 ml) durante 2 h. La filtración proporcionó el compuesto del título (389 mg, sólido amarillo claro). EM (ESI): 281,1 ($M+H$)⁺.
 20

Etapa B: 2,6-Dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



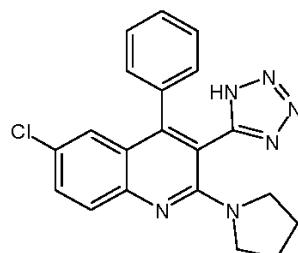
25 Se añadió POCl₃ (1,64 g, 1 ml, 10,7 mmol, Eq: 30,1) a 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo (100 mg, 356 μ mol, Eq: 1,00) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar a TA, se vertió sobre agua fría y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/heptano 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81 mg). EM (ESI): 299,0 ($M+H$)⁺.
 30

Etapa C: 6-Cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



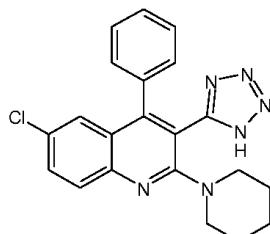
5 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo (30 mg, 100 μ mol, Eq: 1,00), pirrolidina (14,3 mg, 16,6 μ l, 201 μ mol, Eq: 2) y trietilamina (30,4 mg, 41,9 μ l, 301 μ mol, Eq: 3) se disolvieron en DMF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min en un microondas. Despues se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/heptano 1:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo (28 mg). EM (ESI): 334,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 Etapa D: 6-Cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina

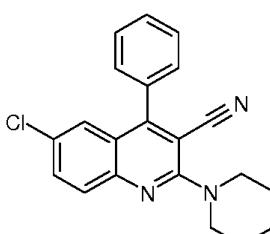


15 20 Se disolvieron 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo (25 mg, 74,9 μ mol, Eq: 1,00) y azidotrimetilestaño (30,8 mg, 150 μ mol, Eq: 2) en xileno (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 40 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y el sólido se separó por filtración, se lavó con tolueno en ebullición y se suspendió en agua. El pH se ajustó a 1 por adición de HCl 0,1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (5,8 mg). EM (ESI): 377,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 28: 6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina



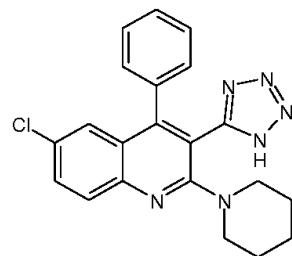
25 Etapa A: 6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



30 35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) y piperidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa B: 6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina

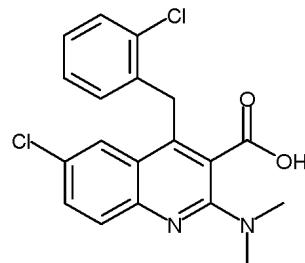
35



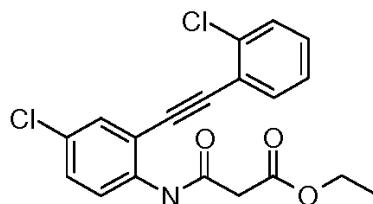
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-ilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 391,2 ($M+H$)⁺.

5

Ejemplo 29: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico



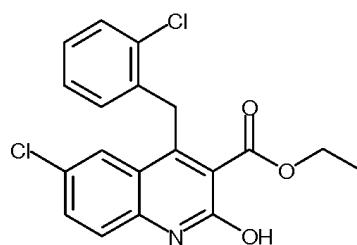
10 Etapa A: N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo



15 A una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (preparada como se describe en el ejemplo 10 etapa A, 4 g, 15,26 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se le añadió ácido clorocarbonil-acético seguido de trietilamina (3,2 ml, 22,89 mmol) gota a gota bajo nitrógeno, luego la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5-10% EtOAc/hexano) para proporcionar 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo (3,6 g, 62,71%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 376 ($M+H$)⁺.

20

Etapa B: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo

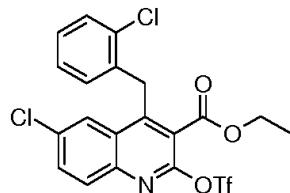


25

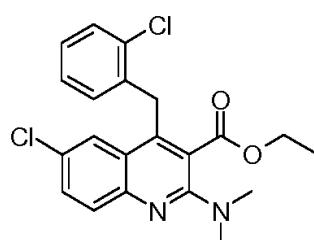
30 A una suspensión de hidruro sódico (60%, 32 mg, 0,8 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió una solución de N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo (200 mg, 0,532 mmol) en DMSO (2 ml) bajo nitrógeno a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida 20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (63 mg, 32%) como un sólido blanco. CL-EM (ESI): 376 ($M+H$)⁺.

35

Etapa C: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de etilo

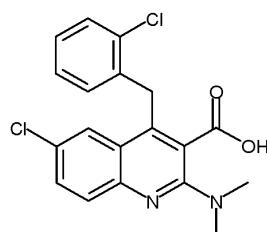


- 5 A una solución de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,532 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 32 mg, 0,8 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1,5 h a 25 °C. Después se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de N-fenilbis (trifluorometanosulfonimida) (285 mg, 0,8 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a 25 °C y después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2% de EtOAc en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometanatosulfonoxquinolina-3-carboxilato de etilo (87,5 mg, 32%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 508 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 10 15 Etapa D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo



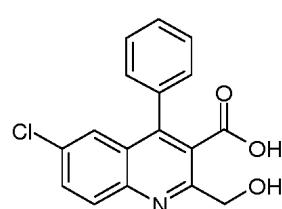
- 20 A una solución de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometanatosulfonoxquinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol) y dimetilamina (solución 2M en THF, 0,5 ml, 0,98 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3%/hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (55 mg, 69%) como un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 25

Etapa E: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico



- 30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 Ejemplo 30: Ácido 6-cloro-2-hidroximetil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

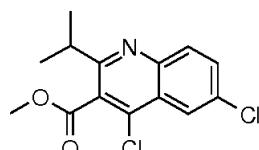


5 A una solución de 7-cloro-9-fenilfuro[3,4-b]quinolina-1,3-diona (preparada como se describe en el ejemplo 9 etapa A, 250 mg, 0,81 mmol) en THF se le añadió NaBH₄ 30,5 mg, 0,81 mmol) a 15 °C, después se añadió gota a gota AcOH (92,4 ml, 1,61 mmol) y se continuó la agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en agua y el pH se ajustó a aprox. 2 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida y después se trituró adicionalmente con éter para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 10%). EM (ESI): 314 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 31: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

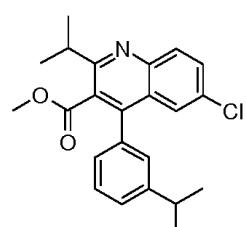


15 Etapa A: 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



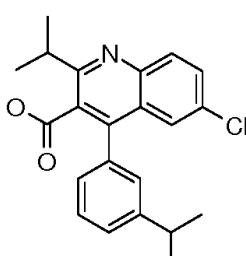
20 Una mezcla de 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 20 etapa A, 2 g, 7,15 mmol) y oxicloruro de fósforo (10 ml) bajo nitrógeno se sometió a refluo durante 1 h. Despues de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con solución acuosa de amoníaco. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con 5-10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (1,3 g, 61%) como sólido amarillo pálido. CL-EM: 298 (M+H)⁺.

25 Etapa B: 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa C a partir de 4,6-dicloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,67 mmol) y ácido 3-isopropilfenilborónico (99 mg, 0,6 mmol). Líquido pegajoso blanquecino (90 mg, 35%). CL-EM: 382 (M+H)⁺.

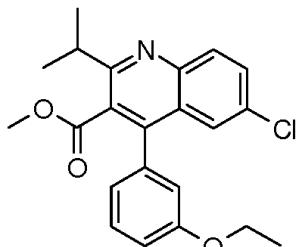
35 Etapa C: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropilfenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) y yoduro de litio en piridina. Sólido blanquecino (18 mg, 37%). CL-EM: 366 (M-H)⁻.

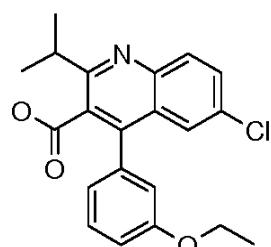
5 Ejemplo de Referencia 32: ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxílico

Etapa A: 6-Cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo



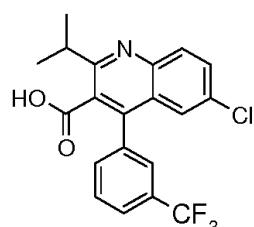
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa C: a partir de 4,6-dicloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 31 etapa A, 200 mg, 0,67 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (72 mg, 0,54 mmol). Líquido pegajoso (105 mg, 41%). CL-EM: 384 (M+H)⁺.

15 Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

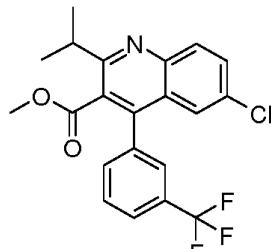


20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(3-etoxifenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,21 mmol) y NaOH 1N en etanol. Sólido blanquecino (16 mg, 21%). CL-EM: 368 (M-H)⁻.

Ejemplo 33: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

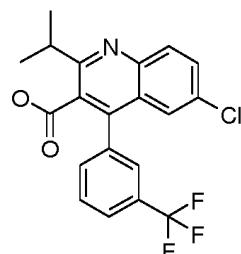


25 Etapa A: 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa C a partir de 4,6-dicloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 31 etapa A, 100 mg, 0,34 mmol) y ácido 3-trifluorometilfenilborónico (52 mg, 0,27 mmol). Líquido pegajoso (60 mg, 44%). CL-EM: 408 (M+H)⁺.

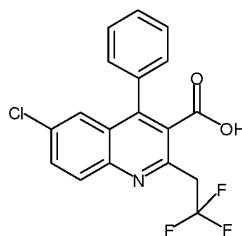
Etapa B: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



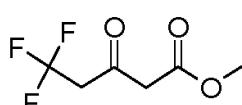
5

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,12 mmol) y yoduro de litio en piridina. Sólido blanquecino (19 mg, 39,35%). CL-EM: 392 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 34: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-quinolina-3-carboxílico

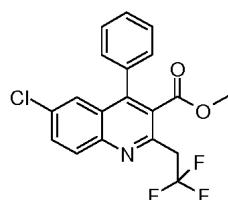


15 Etapa A: 5,5,5-trifluoro-3-oxo-pentanoato de metilo



20 A una solución agitada de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (200 mg, 1,41 mmol), piridina (0,125 ml, 1,55 mmol) y DMAP (344 mg, 2,81 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió cloruro de 3,3,3-trifluoro-propionilo (0,16 ml, 1,55 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno durante 1 h a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo bruto se diluyó con éter dietílico y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el intermediario, que se diluyó con 10 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el 5,5,5-trifluoro-3-oxo-pentanoato de metilo bruto (120 mg, 46%) como líquido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. FIA-EN: 183 (M-H)⁻.

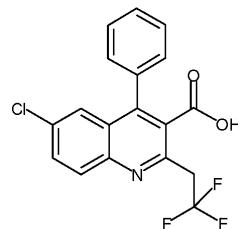
25 Etapa B: 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-quinolina-3-carboxilato de metilo



30

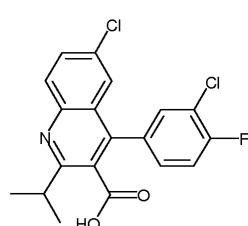
35 A una solución de (2-amino-5-cloro-fenil)-fenilmetanona (120 mg, 0,52 mmol) y 5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato de metilo (124 mg, 0,67 mmol) en 5 ml de etanol a temperatura ambiente se añadió triflato de iterbio (32 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, sobre lo cual se formó un precipitado blanco. El sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol para proporcionar el 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-quinolina-3-carboxilato de metilo (70 mg, 36%) como un sólido blanco apagado. CL-EM: 380 (M+H)⁺.

Etapa C: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-quinolina-3-carboxílico

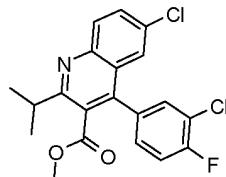


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinolina-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,16 mmol) y yoduro de litio (212 mg, 1,58 mmol) en piridina. Sólido blanquecino (9,5 mg, 16%). CL-EM: 364 (M-H)⁺.

5 Ejemplo 35: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

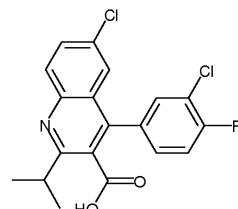


10 Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo



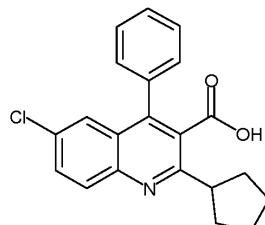
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa C a partir de 4-bromo-6-cloro-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 20 etapa B, (150 mg, 0,44 Mmol) y ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (62 mg, 0,35 mmol) en forma de sólido blanquecino (70 mg, 41%). CL-EM: 392 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 35: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

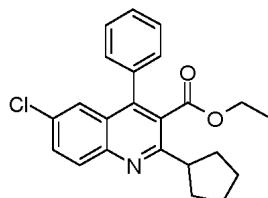


25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,15 mmol) y yoduro de litio en piridina. Sólido blanquecino (43 mg, 74%). CL-EM: 376 (M-H)⁺.

Ejemplo 36: Ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



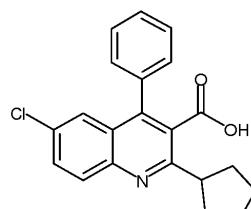
30 Etapa A: 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



5 A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 100 mg, 0,29 mmol) en 2 ml de THF, se añadió ciclopentil Bromuro de magnesio (solución 2 M en éter dietílico) (0,72 ml, 1,44 mmol) gota a gota a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 40 min a 50 °C en un microondas. La mezcla de reacción se inactivó después con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 2% en hexano) para proporcionar 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenilquinolino-3-carboxilato de etilo (16,5 mg, 15%) en forma de un sólido pegajoso amarillo pálido. CL-EM: 380 (M+H)⁺.

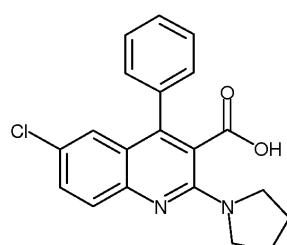
10

Etapa B: Ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolino-3-carboxílico

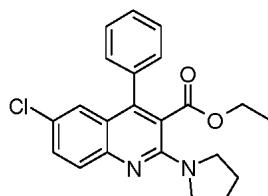


15 15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenilquinolino-3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,09 mmol) y yoduro de litio en piridina. Sólido blanquecino (15 mg, 46%). CL-EM: 350 (M-H)-.

20 Ejemplo 37: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolino-3-carboxílico



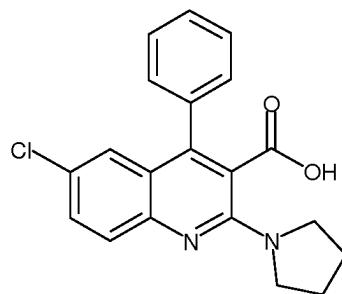
25 Etapa A 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolino-3-carboxilato de etilo



30 A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 200 mg, 0,58 mmol) en DMSO (2 ml) en un tubo sellado, se añadió pirrolidina (0,073 ml, 0,89 mmol), K₂CO (153 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano) para obtener 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolino-3-carboxilato de etilo (150 mg, 68%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM: 381 (M+H)⁺.

35

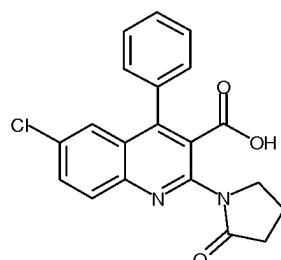
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolino-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-ilquinolino-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,26 mmol) y LiI (351,4 mg, 2,63 mmol) en piridina. Sólido amarillo pálido (74 mg, 80%). CL-EM: 351 (M-H)⁻.

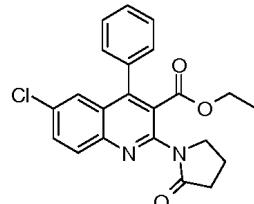
5

Ejemplo 38: Ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolino-3-carboxílico



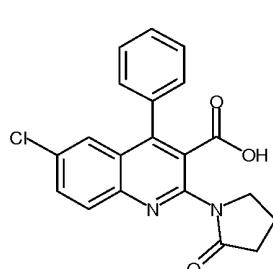
10

Etapa A: 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo



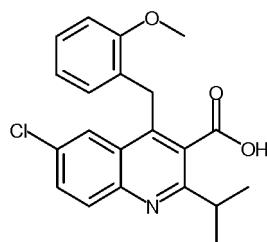
- 15 A una solución de pirrolidin-2-ona (0,054 ml, 0,69 mmol) en THF en un recipiente de microondas bajo nitrógeno, se añadió NaH (28 mg, 0,69 mmol) en porciones a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de una solución de 2, 6-dicloro-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 200 mg, 0,58 mmol) en 2 ml de THF a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C en un microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhídrido y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano) para obtener 6 cloro 2 Oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenilquinolino-3-carboxílico (15 mg, 7%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM: 395 (M+H)⁺.
- 20

- 25 Etapa B: Ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolino-3-carboxílico



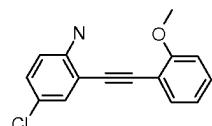
- 30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) y LiI en piridina. Sólido amarillo (11 mg, 24%). CL-EM: 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolino-3-carboxílico



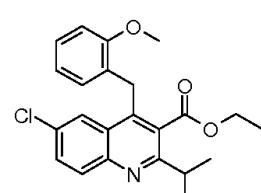
Etapa A: 4-Cloro-2-(2-metoxi-feniletinil)-fenilamina

5



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-cloro-2-yodo-fenilamina (1 g, 3,95 mmol) y 1-etinil-2-metoxibenceno (625 mg, 4,73 mmol). Sólido blanquecino (635 mg, rendimiento 62%). CL-EM (ESI): 258 ($M+H$)⁺.

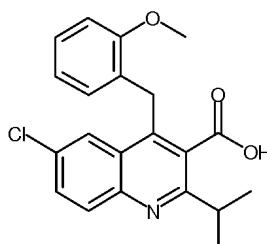
10 Etapa B: 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo



15

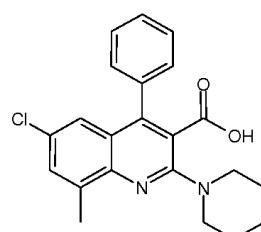
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de 4-cloro-2-(2-metoxi-feniletinil)fenilamina (200 mg, 0,78 mmol) y 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,2 ml, 1,16 mmol) en EtOH anhidro (8 ml). Líquido verde claro. (100 mg, 32% de rendimiento). CL-EM (ESI): 398 ($M+H$)⁺.

20 Etapa C: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico



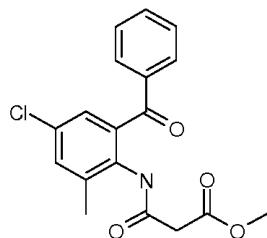
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxibencil)quinolina-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,2 mmol) y yoduro de litio (134,5 mg, 1,01 mmol) en piridina. Sólido blanquecino (24 mg, 32%). CL-EM (ESI): 368 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 40: Ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



30

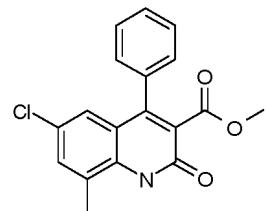
Etapa A: N-(2-benzoil-4-cloro-6-metil-fenil)-malonamato de metilo



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa A a partir de (2-amino-5-cloro-3-metil-fenil)-fenil-metanona y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Aceite marrón. EM (ESI): 346,1 ($M+H$)⁺.

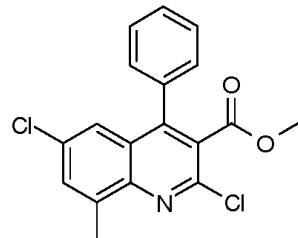
5

Etapa B: 6-cloro-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 21 etapa B a partir de N-(2-benzoil-4-cloro-6-metil-fenil)-malonamato de metilo. Sólido marrón claro. EM (ESI): 328,2 ($M+H$)⁺.

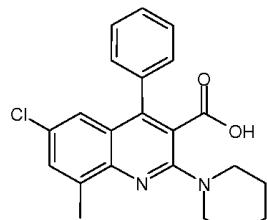
Etapa C: 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



15

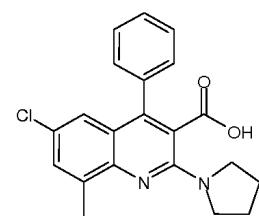
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa C a partir de 6-cloro-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 346,0 ($M+H$)⁺.

20 Etapa D: Ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y piperidina. Sólido marrón. EM (ESI): 381,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 41: Ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

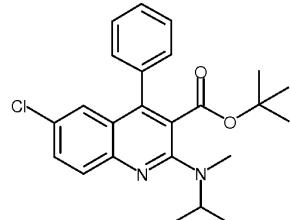


30

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 40 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 40 etapa C) y pirrolidina . Espuma de color marrón. EM (ESI): 367,0 ($M+H$)⁺.

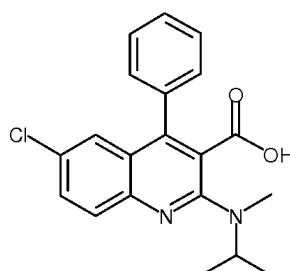
5 Ejemplo 42: Ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolin-3-carboxílico

Etapa A: 6-Cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolin-3-carboxilato de terc-butilo



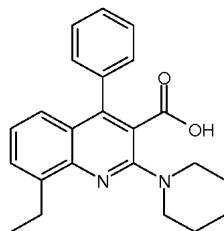
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 92 etapa A a partir de 6-cloro-4-fenil-2-(trifluorometilsulfoniloxi) quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado en analogía al ejemplo 91 etapa A a C, 100 Mg, 0,21 mmol) y N-metilpropan-2-amina (0,213 ml, 2,05 mmol). Sólido amarillo pálido (75 mg, 89%). EM (ESI): 411 ($M+H$)⁺.

15 Etapa B: Ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

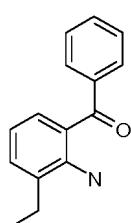


20 Una disolución de 6-cloro-2-(isopropil (metil) amino)-4-fenilquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 183 μ mol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de 2 h adicionales a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa de acetato de etilo se lavó con solución de NaOH 0,1N (2x) y después la capa acuosa se hizo ácida (pH 3-4) con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro (48 mg, 74%). EM (ESI): 355 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 43: Ácido 8-etyl-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

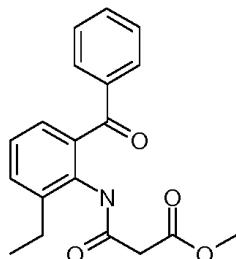


30 Etapa A: (2-Amino-3-etyl-fenil)-fenil-metanona



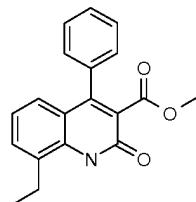
5 A una solución de tricloruro de boro (9,9 ml, 9,9 mmol, Eq: 1,2) en 1,1,2,2-tetracloroetano (20,0 ml) se añadió 2-
etilanilina (1 g, 1,02 ml, 8,25 mmol, Eq: 1,00) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA.
A continuación se añadieron sucesivamente benzonitrilo (1,7 g, 1,7 ml, 16,5 mmol, Eq: 2) y cloruro de aluminio (1,21
g, 9,08 mmol, Eq: 1,1) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 44 h. Después se añadió HCl 2 N (20 ml)
10 a 0 °C y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Se añadió agua adicional y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/heptano 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (930 mg, que contenía 20% de 2-etilanilina). EM (ESI): 226,2 (M+H)⁺.

10 Etapa B: N-(2-benzoil-6-ethyl-fenil)-malonamato de metilo



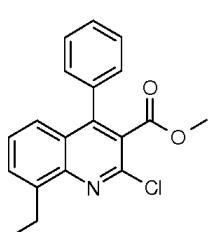
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa A a partir de (2-amino-3-ethylfenil)-fenil-metanona y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 326,2 (M+H)⁺.

Etapa C: 8-ethyl-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



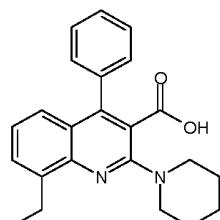
20 20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa B a partir de N-(2-benzoil-6-ethyl-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 306,2 (M+H)⁺.

25 Etapa D: 2-cloro-8-ethyl-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



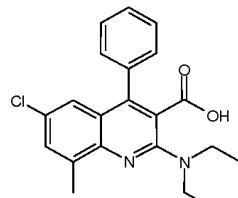
30 30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 Etapa C: a partir de 8-ethyl-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo. Aceite amarillo claro. EM (ESI): 326,1 (M+H)⁺.

Etapa E: Ácido 8-ethyl-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



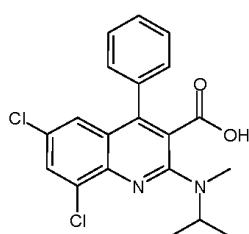
35 35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21, etapa D, a partir de 2-cloro-8-ethyl-4-fenil-quinolin-3-carboxilato de metilo y piperidina. Aceite amarillo. EM (ESI): 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 44 Ácido 6-cloro-2-dietilamino-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 40 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 40 etapa C) y dietilamina. Sólido marrón. EM (ESI): 369,1 ($M+H$)⁺.

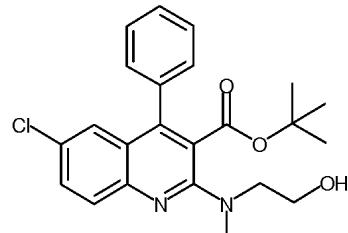
10 Ejemplo 45: Ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) e isopropilmetilamina. Espuma marrón clara. EM (ESI): 389,2 ($M+H$)⁺.

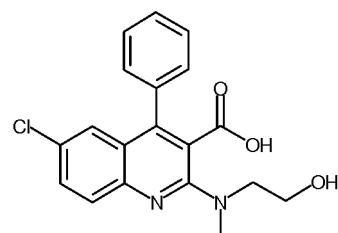
Ejemplo 46: Ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metil-aminol-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

20 Etapa A: 6-Cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



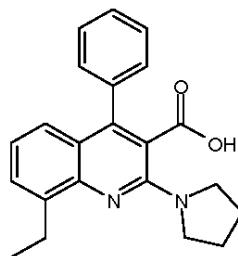
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 92 etapa A a partir de 6-cloro-4-fenil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado en analogía al ejemplo 91 etapa A a C, 100 mg, 0,21 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,164 ml, 2,05 mmol). Sólido amarillo pálido (65 mg, 77%). EM (ESI): 413 ($M+H$)⁺.

30 Etapa B: Ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



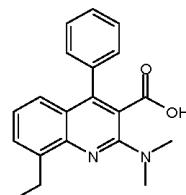
35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 42 etapa B a partir de 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metilamino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de terc-butílico y TFA. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 355 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 47: Ácido 8-etyl-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 43 etapa E a partir de 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 43 etapa D) y pirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 347,2 ($M+H$)⁺.

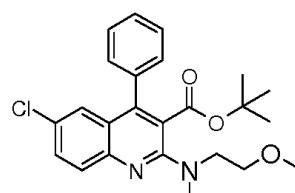
Ejemplo 48: Ácido 2-dimetilamino-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 43 etapa E a partir de 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 43 etapa D) y dimetilamina (40% en agua). Sólido amarillo. EM (ESI): 321,2 ($M+H$)⁺.

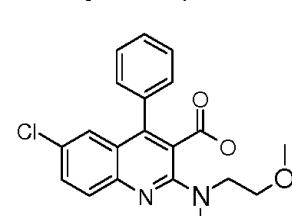
15 Ejemplo 49: Ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-ethyl)-2-[(2-metoxi-ethyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

Etapa A: 6-cloro-2-[(2-metoxi-ethyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



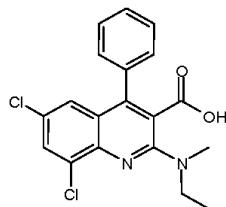
20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 92 etapa A a partir de 6-cloro-4-fenil-2-(trifluorometilsulfoniloxi) quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado en analogía al ejemplo 91 etapa A a C, 100 mg, 0,21 mmol) y 2-metoxi-N-metiletanamina (183 mg, 2,05 mmol). Sólido amarillo pálido (75 mg, 86%). EM (ESI): 427 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 49: Ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-ethyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



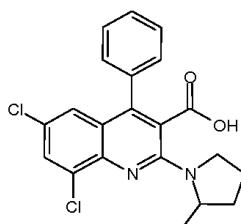
30 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 42 etapa B a partir de 6-cloro-2-[(2-metoxi-ethyl)-metilamino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de terc-butílico y TFA. Espuma amarilla clara. EM (ESI): 369 ($M-H$)⁻.

Ejemplo 50 Ácido 6,8-dicloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



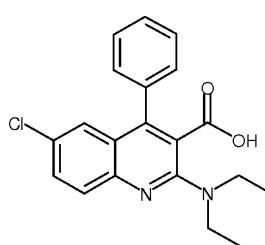
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y etil-metil-amina. Espuma de color marrón. EM (ESI): 375,1 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 51: Ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolino-3-carboxílico

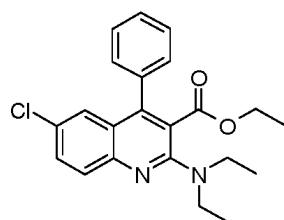


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y 2-metilpirrolidina. Espuma de color marrón. EM (ESI): 401,2 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 52: Ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolino-3-carboxílico

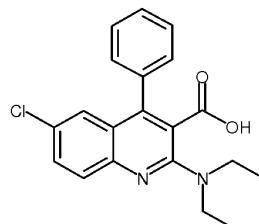


20 Etapa A: 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo



25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 37 etapa A a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolino-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 100 mg, 0,29 mmol) y dietil-amina (0,06 ml, 0,58 mmol). Líquido pegajoso (70 mg, 63%). CL-EM: 383 ($M+H$)⁺.

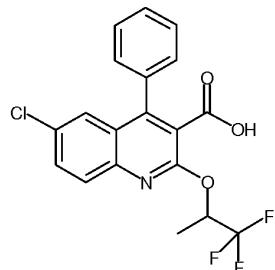
Etapa B: Ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolino-3-carboxílico



30

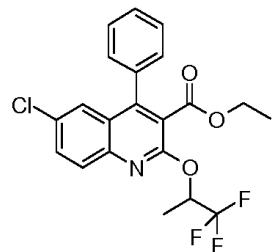
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-2-dietilamino-4-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) y LiI en piridina. Sólido amarillo pálido (30 mg, 65%). LC-MS: 355 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 53: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de etilo

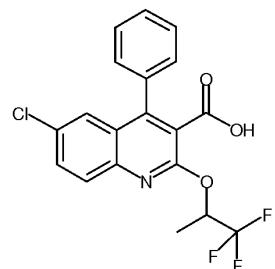
10



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 37 etapa A a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 11 etapa B, 100 mg, 0,29 mmol) y 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (40 mg, 0,35 mmol). Sólido amarillo pálido (76 mg, 62%). CL-EM: 424 (M+H)⁺.

15

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico

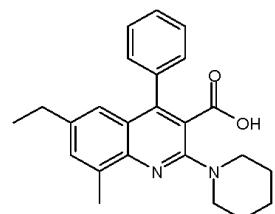


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,26 mmol) y LiI en piridina. Sólido blanquecino (55 mg, 53%). CL-EM: 396 (M+H)⁺.

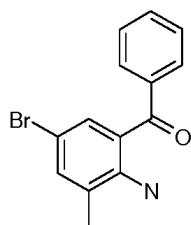
25

Ejemplo 54: Ácido 6-etil-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: (2-Amino-5-bromo-3-metil-fenil)-fenil-metanona

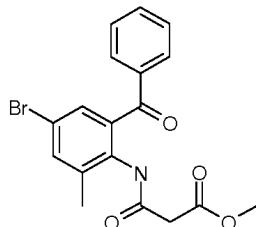
30



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 43 etapa A a partir de 4-bromo-2-metilanilina y benzonitrilo. Aceite amarillo. EM (ESI): 392,0 ($M+H$)⁺.

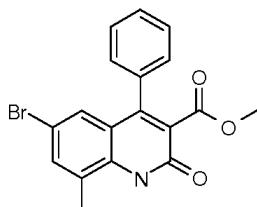
5

Etapa B: N-(2-benzoil-4-bromo-6-metil-fenil)-malonamato de metilo



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa A a partir de (2-amino-5-bromo-3-metil-fenil)-fenil-metanona y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 392,1 ($M+H$)⁺.

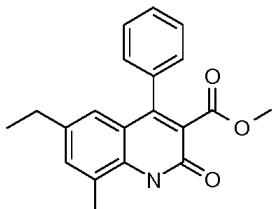
Etapa C: 6-bromo-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



15

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa B a partir de N-(2-benzoil-4-bromo-6-metil-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 374,2 ($M+H$)⁺.

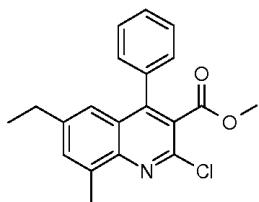
20 Etapa D: 6-etil-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



25 Una mezcla de 6-bromo-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo (25 mg, 67,2 μ mol, Eq: 1,00), trietilborano (134 μ l, 134 μ mol, Eq: 2), carbonato de potasio (18,6 mg, 134 μ mol, Eq: 2) y complejo diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5,49 mg, 6,72 μ mol, Eq: 0,1) en DMF se calentó a 65 °C durante 16 h en un tubo sellado. Después se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/EtOAc 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (15 mg). EM (ESI): 322,2 ($M+H$)⁺.

30

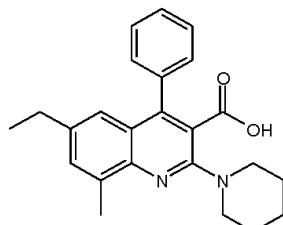
Etapa E: 2-cloro-6-etil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 Etapa C a partir de 6-etil-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 340,1 (M+H)⁺.

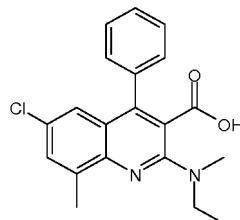
5

Etapa F: Ácido 6-etil-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21, etapa D, a partir de 2-cloro-6-etil-8-metil-4-fenilquinolina-3-carboxilato de metilo y piperidina. Sólido marrón claro. EM (ESI): 375,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: Ácido 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

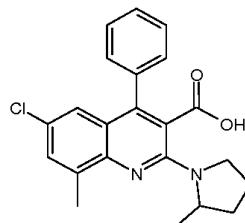


15

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 40 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 40 etapa C) y etil-metil-amina. Espuma amarilla. EM (ESI): 355,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 56: Ácido 6-cloro-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 40 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 40 etapa C) y 2-metilpirrolidina. Espuma amarilla. EM (ESI): 381,2 (M+H)⁺.

30

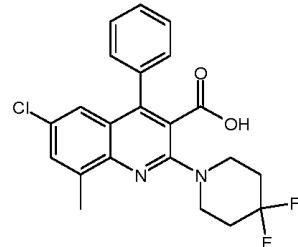
Ejemplo 57: Ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 21 etapa C) y 4,4-difluoro-piperidina. Espuma amarilla. EM (ESI): 437,1 (M+H)⁺.

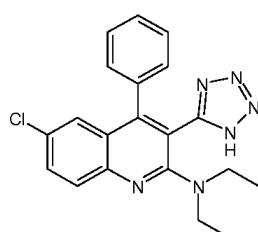
5

Ejemplo 58: Ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

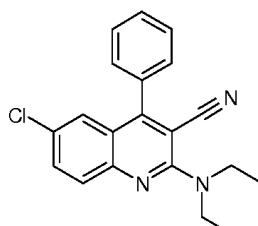


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 40 etapa D a partir de 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 40 etapa C) y 4,4-difluoro-piperidina. Espuma amarillo claro. EM (ESI): 417,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 59: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-diethyl-amina



Etapa A: 6-Cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

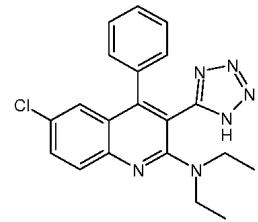


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C: a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) y dietilamina. Sólido amarillo. EM (ESI): 336,2 (M+H)⁺.

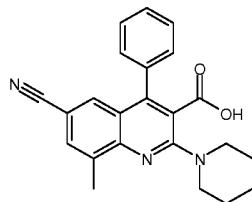
25

Etapa B: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-diethyl-amina

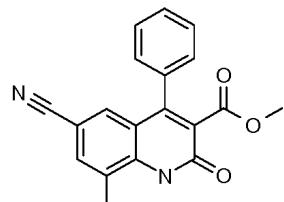


30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-dietilamino-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 379,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60: Ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



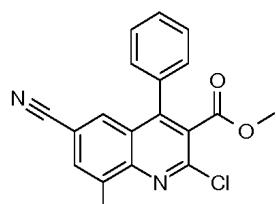
Etapa A: 6-ciano-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo



5

Una suspensión de 6-bromo-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 54 etapa C) (140 mg, 376 μ mol, Eq: 1,00) y cianuro de cobre (I) (121 mg, 41,5 μ l, 1,35 mmol, Eq: 3,6) en DMF (2,8 ml) se calentó a 130 °C durante 2 d. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (120 mg). EM (ESI): 317,2 ($\text{M}-\text{H}$)-

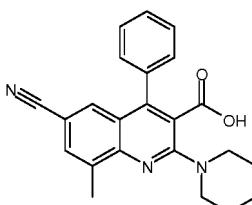
Etapa B: 2-cloro-6-ciano-8-metil-4-fenilquinolina-3-carboxilato de metilo



15

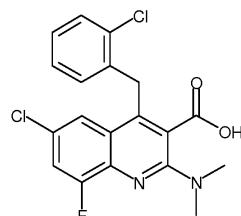
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 Etapa C a partir de 6-ciano-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 338,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Etapa C: Ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



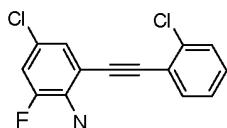
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa D a partir de 2-cloro-6-ciano-8-metil-4-fenilquinolina-3-carboxilato de metilo y piperidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 372,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 61: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico



30

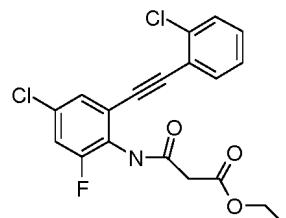
Etapa A: 4-Cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluoro-fenilamina



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (500 mg, 1,84 mmol) y 1-cloro-2-ethyl-benceno (302 mg, 2,21 mmol). Sólido marrón (1,05 g, 68%). Rf 0,3 (acetato de etilo: heptano 1:9) como una mancha azul brillante bajo luz UV.

5

Etapa B: N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluoro-fenil]-malonamato de etilo

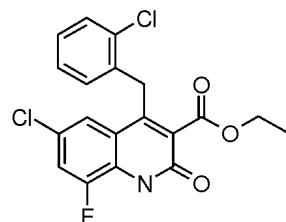


10

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa A a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluoro-fenilamina (570 mg, 2,03 mmol) y clorocarbonil-acetato de etilo (460 mg, 3,05 mmol). Sólido blanco (440 mg, 55%) EM (ESI): 394 (M+H)⁺.

15

Etapa C: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo

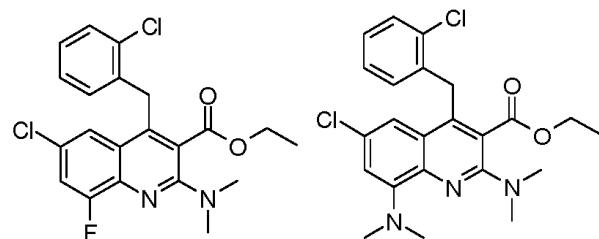


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa B a partir de N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluoro-fenil]-malonamato de etilo (217 mg, 0,55 mmol) y NaH (33 mg, 0,83 mmol) en DMSO. Sólido blanquecino (120 mg, 55%). EM (ESI): 394 (M+H)⁺.

25

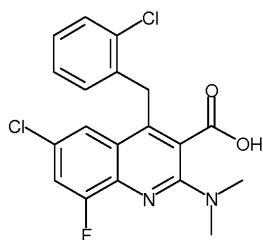
Etapa D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo y 6-cloro-4-(2-cloro-8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo



35

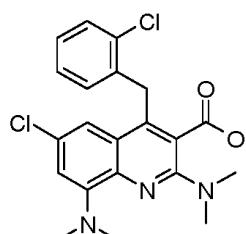
Los compuestos del título se prepararon en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de una mezcla en bruto de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado de manera análoga al ejemplo 29, etapa C, a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) y dimetilamina para proporcionar una mezcla de productos que se separaron por cromatografía en columna ultrarrápida: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo (sólido blanquecino EM (ESI): 421 (M+H)⁺) y 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (sólido blanquecino EM (ESI): 421 (M+H)⁺).

Etapa E: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico



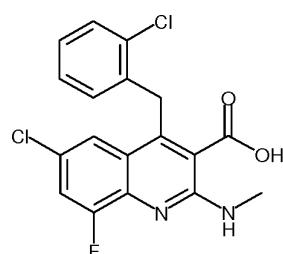
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N En etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 393 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 62: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico

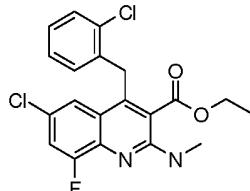


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se ha descrito en el ejemplo 61 etapa D) y NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 418 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 63: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico

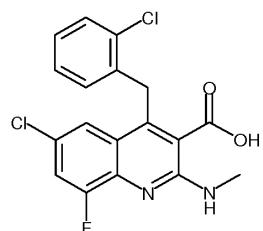


20 Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo



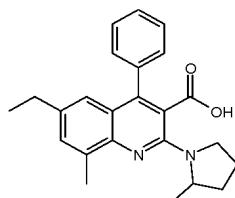
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 61 etapa D a partir de una mezcla en bruto de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) y metilamina. Sólido blanco. EM (ESI): 407 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico



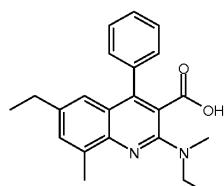
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N en etanol. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 379 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 64: Ácido 6-ethyl-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



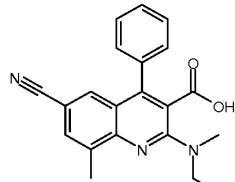
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 54 etapa F a partir de 2-cloro-6-ethyl-8-methyl-4-phenylquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 54 etapa E) y 2-metilpirrolidina. Sólido marrón claro. EM (ESI): 375,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 65: Ácido 6-ethyl-2-(ethyl-metil-amino)-8-methyl-4-phenyl-quinolina-3-carboxílico



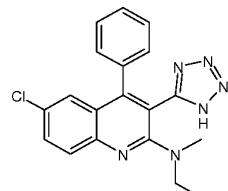
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 54 etapa F a partir de 2-cloro-6-ethyl-8-methyl-4-phenylquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 54 etapa E) y etil-metil-amina. Sólido marrón claro. EM (ESI): 349,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 66: Ácido 6-ciano-2-(ethyl-metil-amino)-8-methyl-4-phenyl-quinolina-3-carboxílico

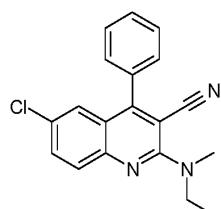


25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 60, etapa C, a partir de 2-cloro-6-ciano-8-methyl-4-phenylquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 60 etapa B)-metil-amina. Sólido blanco. EM (ESI): 346,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 67: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-ethyl-metilamina



Etapa A: 6-Cloro-2-(ethyl-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

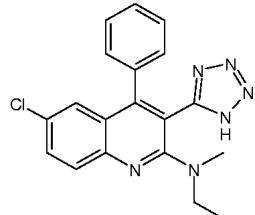


35

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) y etil-metil-amina. Sólido amarillo. EM (ESI): 322,2 ($M+H$)⁺.

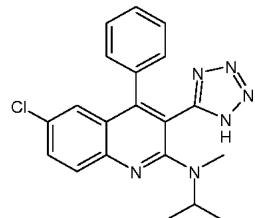
5

Etapa B: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metilamina



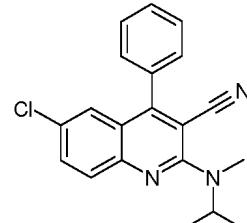
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 365,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 68: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-isopropil-metilamina



15

Etapa A: 6-Cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

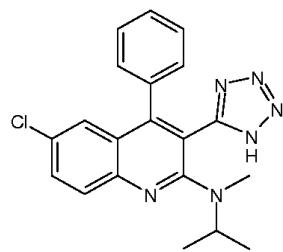


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) e isopropilmethylamina. Sólido amarillo. EM (ESI): 336,2 ($M+H$)⁺.

25

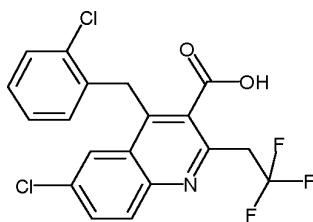
Etapa B: [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-isopropil-metilamina



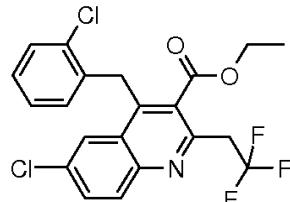
30

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 379,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 69: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-quinolina-3-carboxilato de etilo

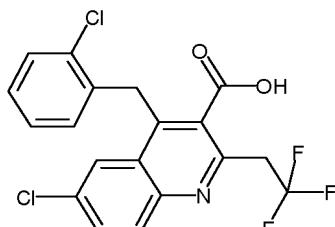


5

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (preparada como se describe en el ejemplo 10 etapa A, 300 mg, 1,14 mmol), 5,5,5-trifluoro-3-oxo-pentanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 34 etapa A, 421,4 mg, 2,29 mmol) y p-TsOH.H₂O (326,54 mg, 1,72 mmol). Sólido amarillo (90 mg, 18% de rendimiento). CL-EM: 442 (M+H)⁺.

10

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-quinolina-3-carboxílico

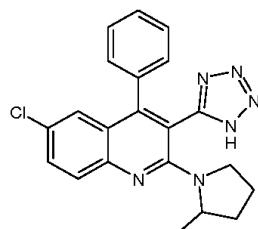


15

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-quinolina-3-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol) y LiI (212 mg, 1,58 mmol) en piridina. Sólido blanquecino (15 mg, 23%). CL-EM: 412 (M-H)⁻.

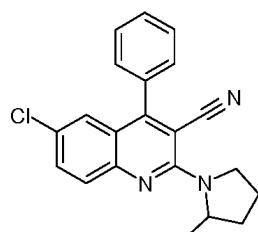
20

Ejemplo 70: 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina



Etapa A: 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

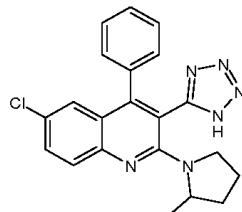
25



30

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C: a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) y 2-metilpirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,2 (M+H)⁺.

Etapa B: 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina

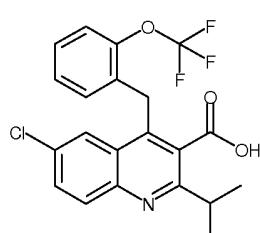


5

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 391,2 ($M+H$)⁺.

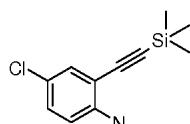
Ejemplo 71: Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico

10



Etapa A: 4-Cloro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina

15

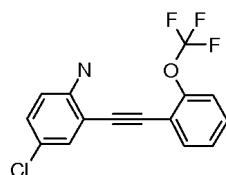


20

A una solución agitada de 4-cloro-2-yodo-fenilamina (5 g, 19,73 mmol) en THF (40 ml) se le añadió trietilamina (6,836 ml, 49,32 mmol) y etinil-trimetil-silano (5,576 ml, 39,45 mmol) a 25 °C. La mezcla se purgó con argón durante 10 min, seguido de la adición de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,692 g, 0,99 mmol) y CuI (113 mg, 0,59 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhídrido y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 2-5% en hexano) para proporcionar 4-cloro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (3,6 g, 82%) en forma de un sólido marrón. GC-EM: 223 (M).

25

Etapa B: 4-Cloro-2-(2-trifluorometoxi-feniletinil)-fenilamina

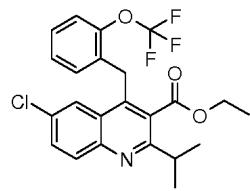


30

A una solución de 4-cloro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (300 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,02 mmol) y 1-bromo-2-trifluorometoxi-benceno (0,3 ml, 2,01 mmoles). La mezcla se purgó con argón durante 10 min y luego se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (47 mg, 0,07 mmol) seguido de CuI (7,7 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 70 °C. Se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (1,54 ml, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70 °C. Despues de enfriar, la mezcla se filtró a través de lecho de celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 2-3% en hexano) para obtener 4-cloro-2-(2-trifluorometoxi-feniletinil)-fenilamina (210 mg, 50% de rendimiento) como un sólido marrón. GC-MS: 311 (M).

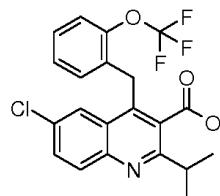
40

Etapa C: 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxi-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo



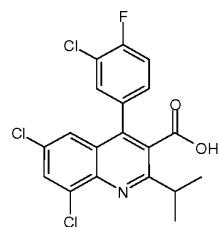
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de 4-cloro-2-(2-trifluorometoxifeniletinil) fenilamina (240 mg, 0,77 mmol) y metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,186 ml, 1,15 mmol). Sólido blanquecino (80 mg, rendimiento 23%). CL-EM (ESI): 452 (M+H)⁺.

5 Etapa D Ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxibencil)-quinolina-3-carboxílico

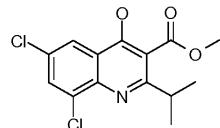


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 20 etapa D a partir de carboxilato de etilo 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxibencil)-quinolina-3-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol) y Yoduro de litio. Sólido blanquecino (18 mg, 27%). CL-EM (ESI): 422 (M-H)⁺.

15 Ejemplo 72: Ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxílico

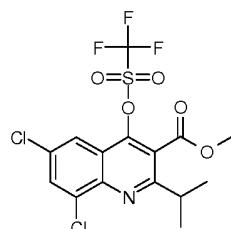


20 Etapa A: 6,8-dicloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



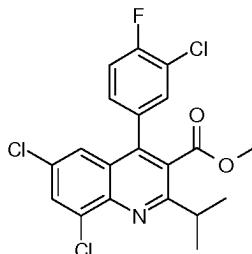
25 A la solución agitada de 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (6,21 g, 6,13 ml, 40,9 mmol, Eq: 10) en DMA (6 ml) se añadió hidruro de sodio (55% en aceite mineral, 223 mg, 5,12 mmol, Eq: 1,25) en dos porciones a 0 °C. Después de 30 minutos a TA, se añadió una disolución de 6,8-dicloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1 g, 4,09 mmol, Eq: 1,00) en DMA (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1 h. La solución se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 90:10-80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de goma blanquecina (686 mg). EM (ESI): 313,9 (M+H)⁺.

30 Etapa B: 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de metilo



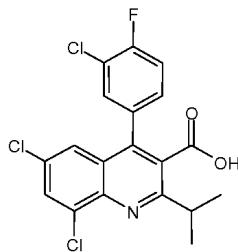
5 Se añadió hidruro sódico (55% en aceite mineral, 130 mg, 2,98 mmol, Eq: 1,3) a una solución de 6,8-dicloro-4-hidroxi-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (720 mg, 2,29 mmol, Eq: 1,00) en DMF (7 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluoromethylsulfonil)metanosulfonamida (1,06 g, 2,98 mmol, Eq: 1,3) en DMF (4 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (1019 mg). EM (ESI): 446,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Etapa C: 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo



15 Una suspensión de 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de metilo (85,0 mg, 0,181 mmol, Eq: 1,00), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (34,7 mg, 0,199 mmol, Eq: 1,1), fosfato potásico tribásico (57,7 mg, 0,272 mmol, Eq: 1,5) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,27 mg, 0,00543 mmol, Eq: 0,0300) en dioxano (2,5 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. La suspensión se enfrió a TA durante la noche, luego se diluyó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 99:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (46 mg). EM (ESI): 426,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

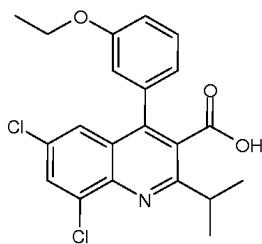
20 Etapa D: Ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico



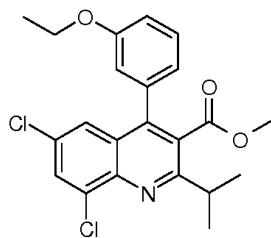
25 Una solución de 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (42,0 mg, 0,0984 mmol, Eq: 1,00) y yoduro de litio (132 mg, 0,984 mmol, Eq: 10,0) en piridina (1,5 ml) se calentó a 135 °C durante la noche. La piridina se eliminó entonces al vacío y el residuo restante se diluyó con agua. El pH se ajustó a 12 por adición de NaOH 0,1 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico/heptano (60:40) (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl 0,1 N a pH 3 y se extrajo con CHCl_3 (3x). Las capas combinadas de CHCl_3 se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (35 mg). EM (ESI): 412,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 Ejemplo 73: Ácido 6,8-dicloro-4-(3-ethoxy-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

35

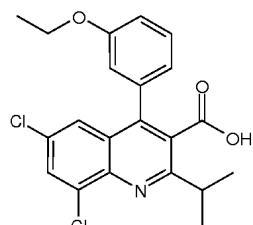


Etapa A: 6,8-dicloro-4-(3-ethoxy-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



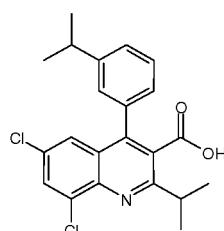
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 72 etapa C a partir de 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 72 etapa B) y ácido 3-etoxyfenilborónico. Sólido blanco. EM (ESI): 418,2 ($M+H$)⁺.

5 Etapa B: Ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxyfenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

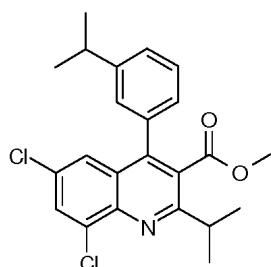


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 72 etapa D a partir de 6,8-dicloro-4-(3-etoxyfenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo. Espuma amarilla clara. EM (ESI): 404,1 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 74: Ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

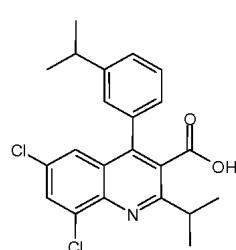


Etapa A: 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



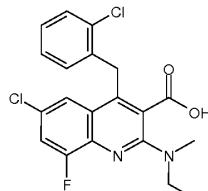
20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 72 etapa C a partir de 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 72 etapa B) y ácido 3-isopropilfenilborónico. Semisólido incoloro. EM (ESI): 416,1 ($M+H$)⁺.

25 Etapa B: Ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 72 etapa D a partir de 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropilfenil)quinolina-3-carboxilato de metilo. Espuma blanca. EM (ESI): 402,1 ($M+H$)⁺.

- ### 5 Ejemplo 75: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico



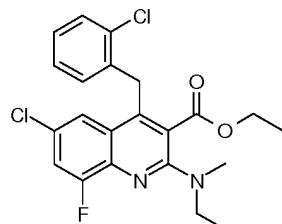
Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo

- 10

Chemical structure of a compound with a 2-chlorophenyl group, a 4-chlorophenyl group, and a 4-fluorophenyl group attached to a quinoline ring. The quinoline ring is substituted with an ethyl ester group and an O-sulfonate group. The sulfonate group is further substituted with a trifluoromethyl group.

Se añadió hidruro sódico (55% en aceite mineral, 21,6 mg, 0,496 mmol, Eq: 1,2) a una solución de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 61 etapa C) (163 mg, 0,413 mmol, Eq: 1,00) en DMF (2 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se añadió una solución de 1,1,1-tufluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil) metanosulfonamida (177 mg, 0,496 mmol, Eq: 1,2) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El compuesto del título en bruto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional (248 mg, qoma amarilla). EM (ESI): 526,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo



- 25 Una solución de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (108 mg, 0,205 mmol, Eq: 1,00) y etil-metil-amina (12,7 mg, 18,5 μ l, 0,215 mmol, Eq: 1,05) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 40 °C durante 65 h. Se añadió etilmetilamina adicional (60,6 mg, 88,1 μ l, 1,02 mmol, Eq: 5) y la solución se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. La solución se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 96.5:3.5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (48 mg). EM (ESI): 435,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

Etapa C: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico

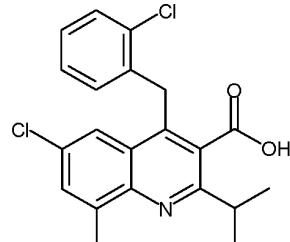
- 35

The chemical structure of compound 35 is a complex heterocyclic compound. It features a 1,4-dihydroquinolin-2(3H)-one core. The 2-position is substituted with a 4-((2-methylpropyl)amino) group. The 4-position is substituted with a 7-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-dihydroquinolin-2-one group. The 6-position is substituted with a 2-(2-chlorophenyl) group. The 7-position is substituted with a 4-chlorophenyl group. The 2-position of the 4-chlorophenyl group is further substituted with a 2-fluorophenyl group.

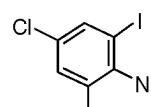
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 72 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etilmethylamino)-8-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo. Espuma amarilla. EM (ESI): 407,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 76: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico

5



Etapa A: 4-Cloro-2-yodo-6-metil-fenilamina

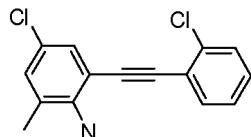


10

A una solución de 4-cloro-2-metil-fenilamina (1 g, 7,06 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió N-yodo-succinimida (2,38 g, 10,59 mmol) en porciones a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo bruto resultante se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH 1 N (2 x 15 ml), seguido de solución acuosa de Na₂S₂O₃ (2 x 15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5-10% en hexano) para producir 4 cloro-2-yodo-6-metilfenilamina 1,5 g, 79% como un sólido pardo. GC-MS: 267 (M).

15

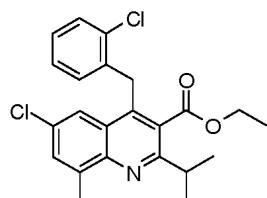
Etapa B 4-Cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-6-metil-fenilamina



20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-cloro-2-yodo-6-metilfenilamina (1,5 g, 5,61 mmol) y 1-cloro-2-ethinyl-benceno (920 mg, 6,73 mmol) para proporcionar 4-cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-6-metil-fenilamina (1,06 g, 68%) como un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 276 (M+H)⁺.

Etapa C: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxilato de etilo

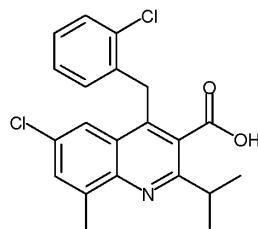


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-6-metil-fenilamina (400 mg, 1,45 mmol) y 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,351 ml, 2,17 mmoles). Sólido marrón. CL-EM (ESI): 416 (M+H)⁺.

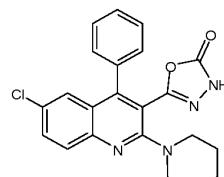
30

Etapa D Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico



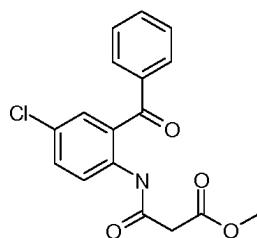
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-isopropil-8-metilquinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,12 mmol) y NaOH 1N en etanol. Sólido blanquecino (18 mg, 39%). CL-EM (ESI): 388 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 77: 5-(6-Chloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona



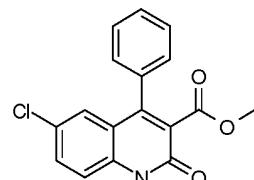
10

Etapa A: N-(2-benzoil-4-cloro-fenil)-malonamato de metilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa A a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-fenilmetanona y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 330,1 (M+H)⁺.

Etapa B 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo

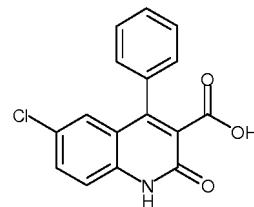


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 21 etapa B a partir de N-(2-benzoil-4-cloro-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 312,2 (M-H)⁻.

25

Etapa C: Ácido 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxílico

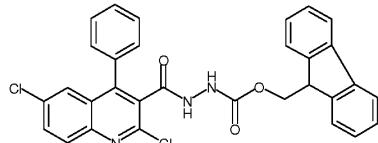


30 Una mezcla de carboxilato de metilo 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxílico (380 mg, 1,21 mmol, Eq: 1,00) e hidróxido de litio (3,8 ml, 3,8 mmol, Eq: 3,14) en etanol (7,6 ml) se calentó a 50 °C durante 72 h en un tubo sellado. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). El pH de la capa acuosa se ajustó entonces a 1 por adición de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos de acetato de etilo

combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para producir el compuesto del título (378 mg) en forma de un sólido blanquecino. EM (ESI): 300,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

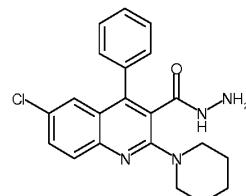
Etapa D: N'-(2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonil)-hidrazinocarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5



Una mezcla de ácido 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (100 mg, 334 μmol , Eq: 1,00) y oxicloruro de fósforo (3,29 g, 2 ml, 21,5 mmol, Eq: 64,3) se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo restante se coevaporó con tolueno (2x). El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió carbazato de 9-fluorenilmétido (127 mg, 500 μmol , Eq: 1,5). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Despues se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/EtOAc 9: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (102 mg). EM (ESI): 554,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

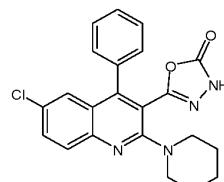
Etapa E: 6 Hidrazida del ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



20

Una mezcla de N'-(2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carbonil)-hidrazinocarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (130 mg, 211 μmol , Eq: 1,00), piperidina (180 mg, 209 μl , 2,11 mmol, Eq: 10) y trietilamina (64,1 mg, 88,2 μl , 633 μmol , Eq: 3) en DMF (2 ml) se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un microondas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/EtOAc 9:1-4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro (31 mg). EM (ESI): 381,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa F: 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-ona

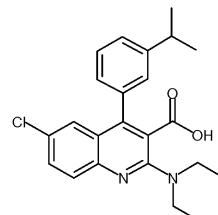


30

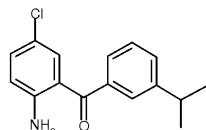
Hidrazida del ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico (30 mg, 70,9 μmol , Eq: 1,00) y N,N'-carbonildiimidazol (13,8 mg, 85,1 μmol , Eq: 1,2) se disolvieron en THF (1 ml). Despues, se añadió trietilamina (10,0 mg, 13,8 μl , 99,2 μmol , Eq: 1,4) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/EtOAc 97: 3) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (25 mg). EM (ESI): 407,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 78: Ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

40

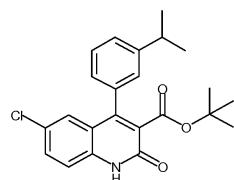


Etapa A: (2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona



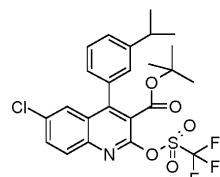
- 5 A una solución de 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (1 g, 6,55 mmol) en éter dietílico (20 ml) se añadió bromuro de 3-isopropil-fenil magnesio (preparado recientemente en forma de una solución 1 M en éter dietílico; ml, 19,66 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h en condiciones de reflujo seguido por otras 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, se inactivó con agua seguido de una solución acuosa de HCl 2N. La mezcla de reacción se agitó entonces a 45 °C durante 5 horas más. La mezcla de reacción se 10 hizo básica (pH 8-9) con una solución acuosa de NaOH, y después se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5% en hexano)cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona (1,1 g, 61%) en forma de un líquido pegajoso amarillo. CL-EM (ESI): 274 (M+H)⁺.

- 15 Etapa B: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de terc-butilo



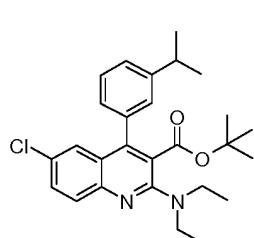
- 20 A una mezcla de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona (1,1 g, 4,02 mmol) y malonato de di-terc-butilo (1,344 ml, 6,03 mmol) se añadió hidróxido de potasio (113 mg, 2,01 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. Se enfrió a 0 °C y se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-30% de EtOAc/hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 44%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 398 (M+H)⁺.

Etapa C: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



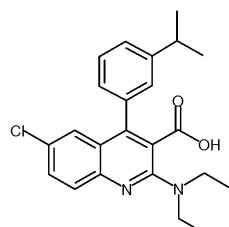
- 30 A una solución de 6-chloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,26 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 76 mg, 1,88 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (673 mg, 1,88 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C y después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 1% en hexano) para proporcionar 6-chloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 63%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 530 (M+H)⁺.

- 40 Etapa D: 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



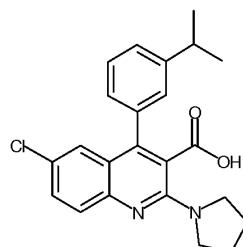
5 A una solución de dietilamina (0,078 ml, 0,75 mmol) en THF (5 ml) se añadió 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxy-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,38 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1,51 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla en bruto se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 3% en hexano) para proporcionar 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropilfenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 64%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 Etapa E: Ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo

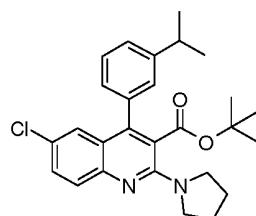


15 A 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,17 mmol) se añadió una solución de HCl en dioxano (4N, 3 ml), y la mezcla se calentó a refluro durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico 55 mg, 84%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Ejemplo 79: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

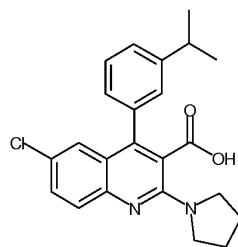


25 Etapa A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



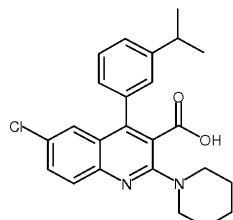
30 A una solución de pirrolidina (0,093 ml, 1,13 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxy-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 78, etapa C, 400 mg, 0,76 mmol) y carbonato de potasio (313 mg, 2,026 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5-10% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(3-isopropilphenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

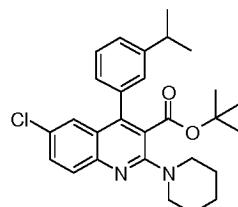


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 78 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo Mg, 0,11 mmol) y HCl 4N en dioxano. Sólido blanco (16 mg, 37%).
 5 CL-EM (ESI): 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 80: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



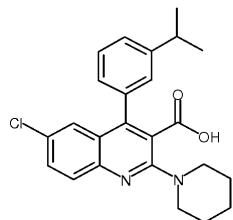
10 Etapa A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 79 etapa A a partir de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 78 etapa C, 250 mg, 0,47 mmol) y piperidina (0,093 ml, 0,94 mmol). Sólido amarillo (140 mg, 64%). CL-EM (ESI): 465 (M+H)⁺.

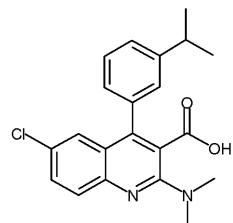
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

20



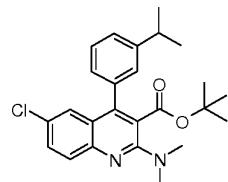
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 78 etapa E a partir de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico Mg, 0,16 mmol) y HCl 4 N en dioxano. Sólido amarillo pálido (58 mg, 88%). CL-EM (ESI): 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 81: Ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



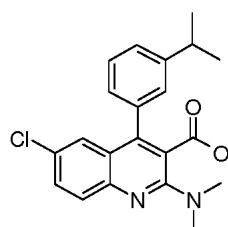
30

Etapa A: 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



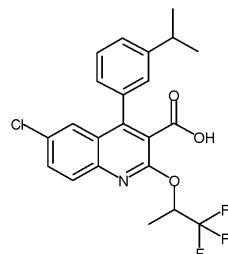
5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 79 etapa A a partir de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 78 etapa C, 250 mg, 0,47 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 2 ml, 2,36 mmol). Sólido amarillo pálido (130 mg, 65%). EMCL (ESI): 425 (M+H)⁺.

10 Etapa B: Ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



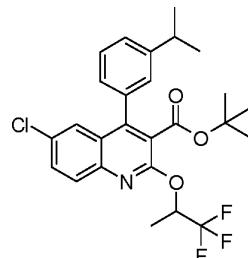
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 78 etapa E a partir de 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropilfenil)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,18 mmol) y HCl 4N en dioxano. Sólido blanquecino (45 mg, 69%). CL-EM (ESI): 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 82: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



20

Etapa A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo

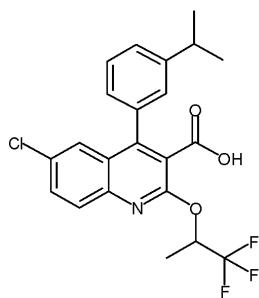


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 79 etapa A a partir de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 78 etapa C, 250 mg, 0,47 mmol) y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (64,57 mg, 0,57 mmol). Sólido blanquecino (100 mg, 43%). CL-EM (ESI): 494 (M+H)⁺.

30

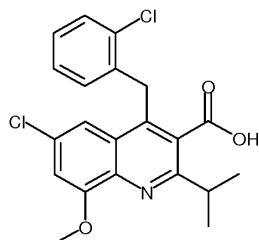
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 78 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,14 mmol) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco apagado (44 mg, 71%). CL-EM (ESI): 438 (M+H)⁺.

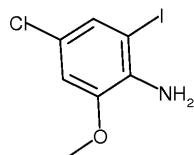
5

Ejemplo 83: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico



10

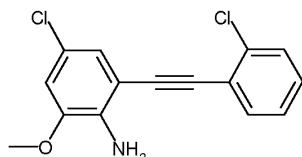
Etapa A: 4-Cloro-2-yodo-6-metoxi-fenilamina



15 A una solución de 4-cloro-2-metoxifenilamina (600 mg, 3,81 mmol) en etanol (12 ml) a 50 °C se añadió una solución de sulfato de plata (2,14 g, 6,85 mmol) y yodo (967 mg, 3,81 mmol) en etanol (8 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a 25 °C, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 2% en hexano) para proporcionar 4-cloro-2-yodo-6-metoxifenilamina (160 mg, 15%) como un líquido pegajoso marrón. GC-MS: 283 (M).

20

Etapa B: 4-Cloro-2-(2-cloro-feniletilinil)-6-metoxi-fenilamina

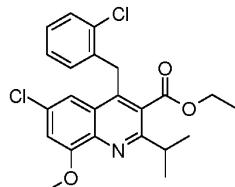


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-cloro-2-yodo-6-metoxifenilamina (300 mg, 1,06 mmol) y 1-cloro-2-ethinyl-benceno (174 mg, 1,27 mmol). Sólido marrón (220 mg, 71%). CL-EM (ESI): 292 (M+H)⁺.

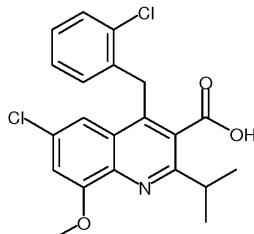
30

Etapa C: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxilato de etilo



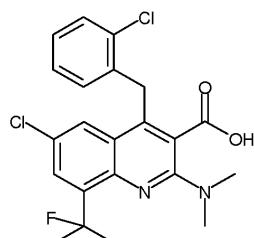
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa B a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-metoxi-fenilamina (200 mg, 0,68 mmol) y 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,166 ml, 1,03 mmol). Sólido marrón (45 mg, 15%). CL-EM (ESI): 432 (M+H)⁺.

5 Etapa D: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 6 etapa B a partir de una mezcla de carboxilato de etilo 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxiquinolina-3-carboxílico (20 mg, 0,05 mmol) y NaOH 1N en etanol. Sólido blanco desigual (5 mg, 27%). CL-EM (ESI): 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 84: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico



15

Etapa A: 4-Cloro-2-yodo-6-trifluorometil-fenilamina

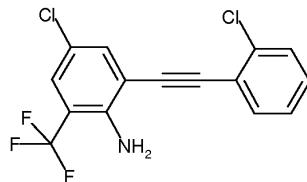


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 76 etapa A a partir de 4-cloro-2-trifluorometil-fenilamina (1 g, 5,11 mmol) y N-yodo-succinimida (1,73 g, 7,67 mmol). Sólido blanco. (1,64 g, 88%). GC-MS: 321 (M).

Etapa B: 4-Cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-trifluorometil-fenilamina

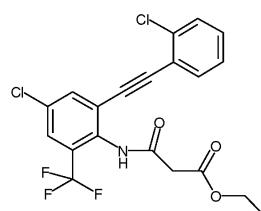
25



30

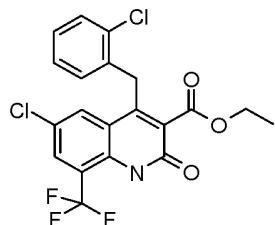
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-chloro-2-yodo-6-trifluorometilfenilamina (1,5 g, 4,67 mmol) y 1-cloro-2-etyl-benceno (766 mg, 5,6 mmol). Sólido marrón (1,05 g, 68%). LCEM (ESI): 328 (M-H)⁻.

Etapa C: N-[4-chloro-2-(2-chloro-feniletinil)-6-trifluorometil-fenil]-malonamato de etilo



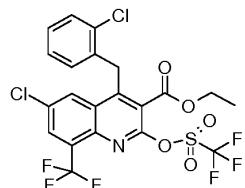
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa A a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-trifluorometil-fenilamina y clorocarbonil-acetato de etilo. Sólido blanquecino (1,2 g, 45%). CL-EM (ESI): 444 (M+H)⁺.

5 Etapa D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-oxo-8-trifluorometil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo



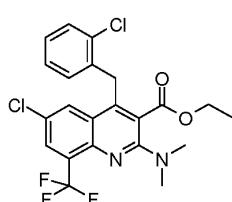
10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa B a partir de N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-trifluorometil-fenil]-malonamato de etilo (1 g, 2,25 mmol) y NaH (140 mg, 3,38 mmol) en DMSO (10 ml). Sólido blanquecino (450 mg, 45%). CL-EM (ESI): 444 (M+H)⁺.

Etapa E: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo



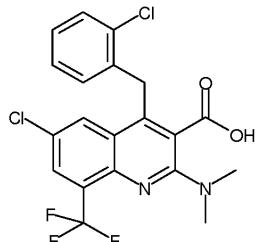
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa C a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-oxo-8-trifluorometil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,45 mmol) y N-fenilbis (trifluorometanosulfonimida) (241 mg, 0,68 mmol). Sólido amarillo pálido (85 mg, 33%). CL-EM (ESI): 576 (M+H)⁺.

20 Etapa F 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo



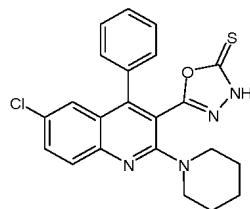
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,14 mmol) y dimetilamina (3 ml, solución 2 M en THF). Sólido blanquecino (45 mg, 69%). CL-EM (ESI): 471 (M+H)⁺.

30 Etapa G: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxílico



35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometilquinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,106 mmol) y NaOH 1N en etanol. Sólido amarillo pálido (22 mg, 47%). CL-EM (ESI): 441 (M-H)⁻.

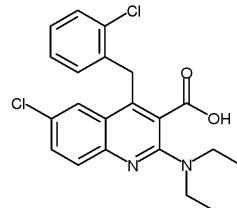
Ejemplo 85: 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tiona



Hidrazida del ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico (preparada como se describe en el ejemplo 77 etapa E) (35 mg, 82,7 μ mol, Eq: 1,00) 1'-tiocarbonildiimidazol (17,7 mg, 99,2 μ mol, Eq: 1,2) se disolvieron en THF (1,00 ml). Despues se añadió trietilamina (11,7 mg, 16,1 μ l, 116 mmol, Eq: 1,4) y la mezcla se calentó a 50 °C 5 durante 72 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/EtOAc 97:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (28 mg). EM (ESI): 423,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

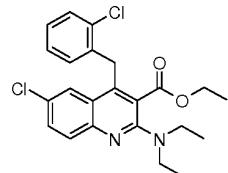
10

Ejemplo 86: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico



15

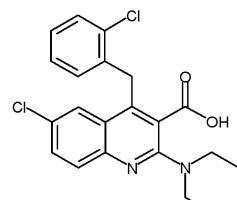
Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo



20

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 29 etapa C, (100 mg, 0,2 mmol) y dietilamina (0,047 ml, 0,39 mmol). Sólido amarillo pálido (52 mg, 61%). CL-EM (ESI): 431 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico

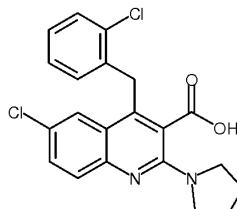


25

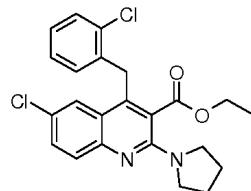
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,116 mmol) Y NaOH 1N. Sólido amarillo pálido (32 mg, 68%). CL-EM (ESI): 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

Ejemplo 87: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



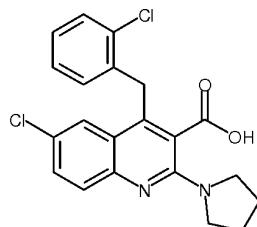
Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



5 Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 29 etapa C, (100 mg, 0,2 mmol) y pirrolidina (0,032 ml, 0,39 mmol). Sólido amarillo pálido (60 mg, 71%). CL-EM (ESI): 429(M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

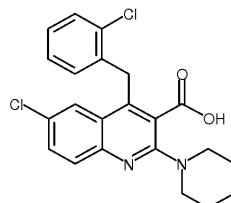
10



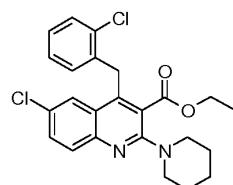
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,117 mmol) y NaOH 1N. Sólido amarillo pálido (13 mg, 28%). LC-EM (ESI): 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 88: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

20



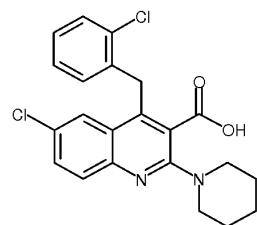
Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



25 Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 29 etapa C, 100 mg, 0,2 mmol) y piperidina (0,039 ml, 0,39 mmol). Sólido amarillo pálido (52 mg, 60%). CL-EM (ESI): 443 (M+H)⁺.

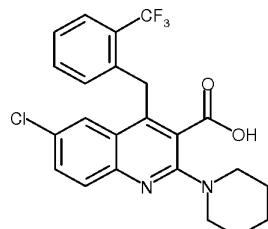
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

30



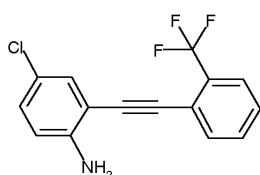
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,113 mmol) y NaOH 1N. Sólido amarillo pálido (35 mg, 75%). CL-EM (ESI): 415 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 89: Ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico



Etapa A: 4-Cloro-2-(2-trifluorometil-feniletinil)-fenilamina

10

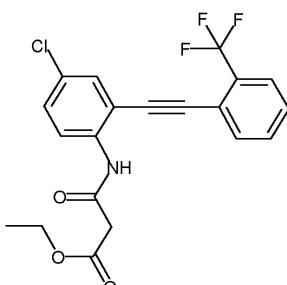


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 10 etapa A a partir de 4-cloro-2-yodoanilina (500 mg, 1,97 mmol) y 1-etinil-2-(trifluorometil) benceno (330 µl, 2,37 mmol). Sólido blanquecino. Rf 0,3 (1:9 acetato de etilo:heptano) como una mancha azul intensa bajo luz UV.

15

Etapa B: N-[4-cloro-2-(2-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo

20

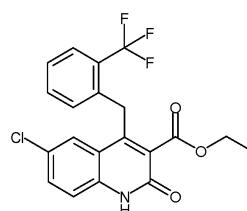


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa A a partir de 4-cloro-2-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)anilina (200 mg, 0,68 mmol) y clorocarbonil-acetato de etilo (128 MI, 1,01 mmol). Sólido blanquecino (213 mg, 77%). EM (ESI): 410 (M+H)⁺.

25

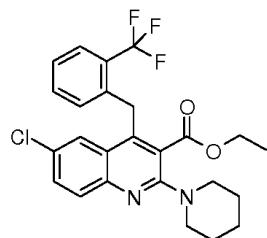
Etapa C: 6-cloro-2-oxo-4-(2-trifluorometil-bencil)-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo

30



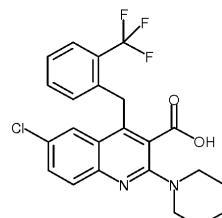
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 29 etapa B a partir de N-[4-cloro-2-(2-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo (213 mg, 0,52 mmol) y NaH 31,2 mg, 0,78 mmol) en DMSO. Sólido blanquecino (95 mg, 45%). EM (ESI): 410 (M+H)⁺.

Etapa D: 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo



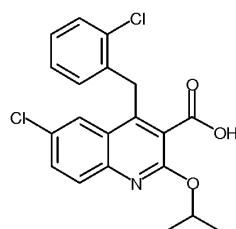
5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-2-metanosulfoniloxi-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo bruto (preparado en analogía al ejemplo 29 Etapa C) y piperidina. Sólido blanquecino. EM (ESI): 477 (M+H)⁺.

Etapa E: Ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolinas-3-carboxílico

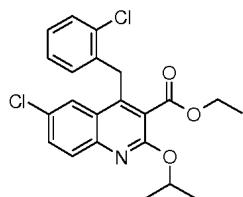


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de una mezcla de 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolinas-3-carboxilato de etilo y NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido. EM (ESI): 449 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de Referencia 90: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolinas-3-carboxílico

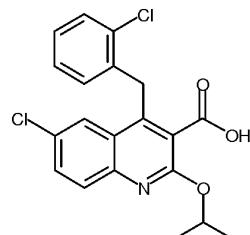


20 Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolinas-3-carboxilato de etilo



25 Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-clorobenzyl)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolinas-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 29 etapa C) y propan-2-ol. Sólido blanco. CL-EM (ESI): 418 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolinas-3-carboxílico

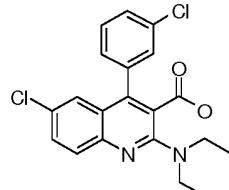


30

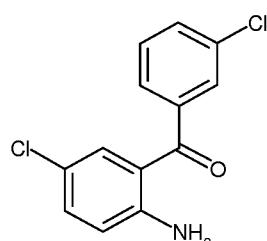
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxiquinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1N. Sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 91: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico

5



Etapa A (2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona



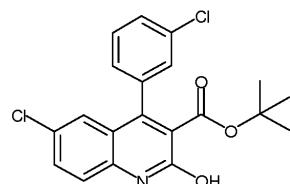
10

A la solución agitada de 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (500 mg, 3,28 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió bromuro de 3-cloro fenil magnesio (solución 1M recién preparada en éter, 10 ml, 9,83 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se calentó a refluro durante 1 h. A continuación, la mezcla se agitó durante 16 h a 25 °C, se enfrió a 5°C y se inactivó con agua seguido de una solución de HCl 2 N (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 h y luego el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8-9 con solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5% en hexano) para producir (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (550 mg, 63%) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI): 266 (M+H)⁺.

15

20

Etapa B: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo

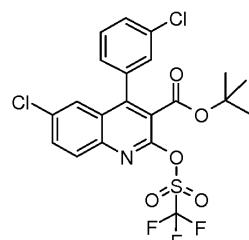


25

30

Una mezcla de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (550 mg, 2,07 mmol), KOH (58 mg, 1,03 mmol) y malonato de di-terc-butilo (0,7 ml, 3,1 mmol) se colocó en un tubo sellado, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20-30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 51%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 390 (M+H)⁺.

Etapa C: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



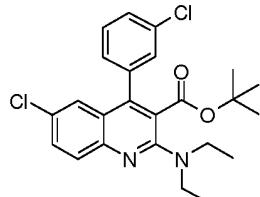
35

A la solución agitada de éster terc-butílico del ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxílico (500 mg, 1,28 mmol) en 7 ml de DMF se añadió Se añadió NaH (60%, 77 mg, 1,92 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (686 mg, 1,92 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de

reacción se agitó durante 3 h a 25 °C y se monitorizó por TLC y CL-EM. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 1% en hexano) para proporcionar 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 71%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 522 (M+H)⁺.

5

Etapa D: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo

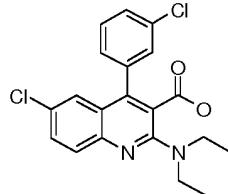


10

A una solución agitada de dietilamina (0,059 ml, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (159 mg, 1,15 mmol) y 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-Dietilamino-quinolina-3-carboxílico (150 mg, 0,29 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. Despues de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico (100 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 445 (M+H)⁺.

15

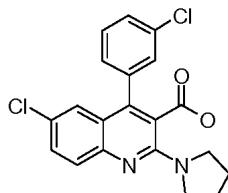
Etapa E: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico



25 Una solución de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,13 mmol) en 3 ml de solución de HCl 4M en dioxano se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró al vacío para producir ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico (45 mg, 86%) como un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 389 (M+H)⁺.

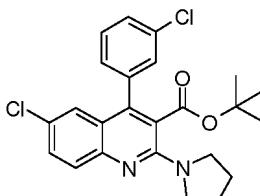
30

Ejemplo 92: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



35

Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



40 A una solución agitada de pirrolidina (0,047 ml, 0,58 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió K₂CO₃ (159 mg, 1,15 mmol) y 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxi-quinolin-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe

en el ejemplo 91, etapa C, 150 mg, 0,29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. Despues de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexano para producir 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (90 mg, rendimiento del 71%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 443 (M+H)⁺.

5

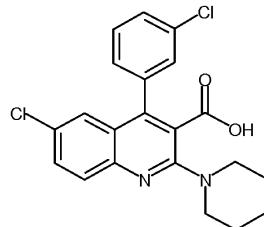
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

10

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 91 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo mg, 0,16 mmol) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanquecino (44 mg, 72%). CL-EM (ESI): 387 (M+H)⁺.

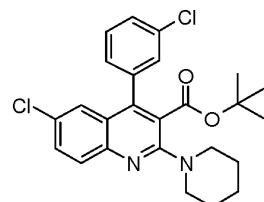
15

Ejemplo 93: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



20

Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo

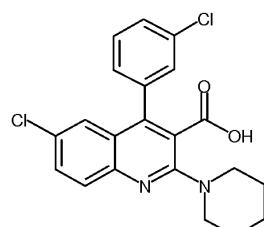


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 92 etapa A a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 91 etapa C, 150 mg, 0,29 mmol) y piperidina (0,057 ml, 0,58 mmol). Sólido amarillo pálido (95 mg, 72%). CL-EM (ESI): 457 (M+H)⁺.

30

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

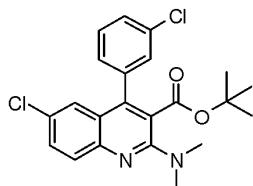


35

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 91 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,15 mmol) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanquecino (40 mg, 65%). LC-EM (ESI): 401 (M+H)⁺.

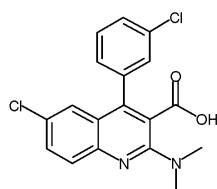
Ejemplo 94: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolin-3-carboxílico

Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



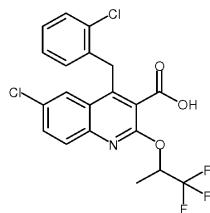
5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 91 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 91 etapa C, 150 mg, 0,29 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 1 ml, 2 mmol). Sólido amarillo pálido (85 mg, 71%). CL-EM (ESI): 417(M+H)⁺.

10 Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico



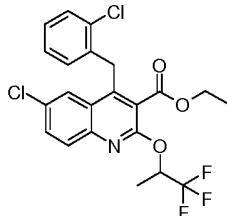
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 91 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilaminoquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,17 mmol) y HCl 4N en dioxano. Sólido blanquecino (41 mg, 68%). CL-EM (ESI): 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 95: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



20

Etapa A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de etilo

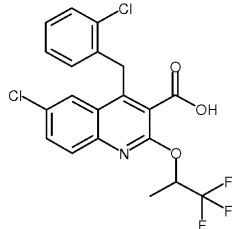


25

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 29 etapa D a partir de 6-cloro-4-(2-clorobencil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el ejemplo 29 etapa C, 75 mg, 0,15 mmol) y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (0,026 ml, 0,2 mmol). Sólido blanquecino (10 mg, 14%). CL-EM (ESI): 472 (M+H)⁺.

30

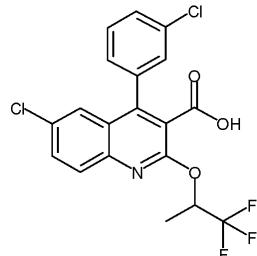
Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



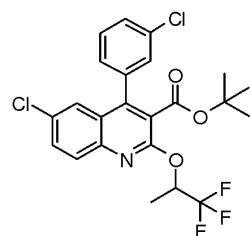
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 12 etapa B a partir de 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy) 3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,074 mmol) y NaOH 1N. Sólido marrón pálido (21 mg, 64%). CL-EM (ESI): 442 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 96: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico

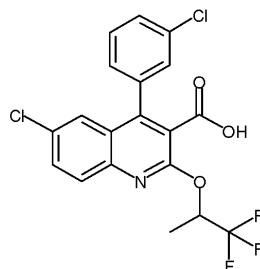


10 Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



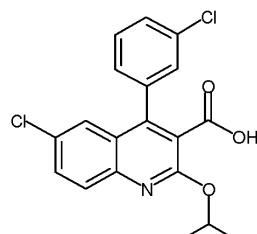
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 92 etapa A a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometanosulfoniloxiquinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 91 etapa C, 150 mg, 0,29 mmol) y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (0,052 ml, 0,58 mmol). Líquido amarillo pálido pegajoso (70 mg, 50%). CL-EM (ESI): 486 (M+H)⁺.

20 Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico



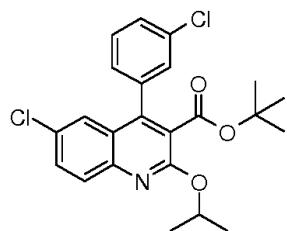
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 91 etapa E a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy) 3-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,12 mmol) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanquecino (21 mg, 40%). CL-EM (ESI): 428 (M-H)⁻.

Ejemplo de Referencia 97: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico



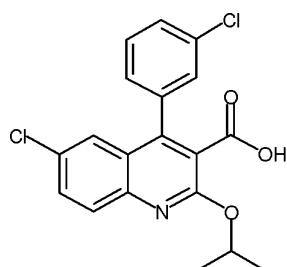
30

Etapa A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo



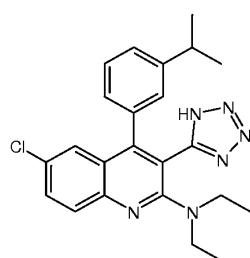
A la solución agitada de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 91 etapa B, 400 mg, 1,02 mmol) en 8 ml de DMF se añadió NaH (60%, 65 mg, 1,54 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-propano (0,192 ml, 2,05 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 50 °C y luego se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Posteriormente la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 2% en hexano para proporcionar 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 65% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 432 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico

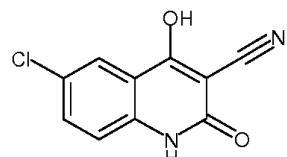


A la solución agitada de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron 0,2 ml de TFA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (7 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 100%) para proporcionar ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico (14 mg, 16%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (ESI): 374 (M-H)⁻.

Ejemplo 98: [6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-diethyl-amina



Etapa A: 6-Cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



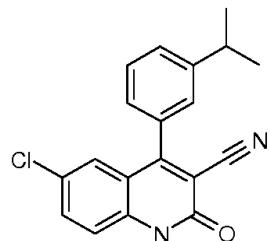
Una solución de 6-cloro-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (2 g, 10,1 mmol, Eq: 1,00), cianoacetato de etilo (1,15 g, 10,1 mmol, Eq: 1,00) y trietilamina (14,5 g, 20,0 ml, 143 mmol, Eq: 14,2) en DMF (1,00 ml) se agitó a TA durante 65 h. Después se añadió HCl 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera. Se precipitó un sólido blanquecino y se filtró (337 mg). EM (ESI): 219,1 (M-H)⁻.

Etapa B: trifluoro-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-ilo



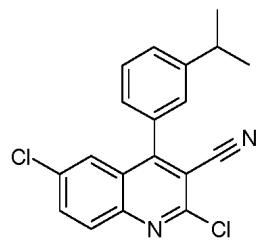
- 5 Se añadió hidruro sódico (55% en aceite mineral, 514 mg, 11,8 mmol, Eq: 1,3) a una solución de 6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo (2 g, 9,07 mmol, Eq: 1,00) en DMF (20 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a TA. Después se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil) metanosulfonamida (4,21 g, 11,8 mmol, Eq: 1,3) en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h.
- 10 10 Despues se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,38 g). EM (ESI): 352,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Etapa C: 6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



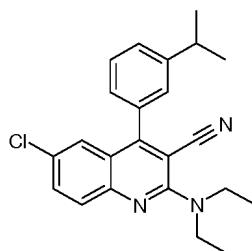
- 20 Una mezcla de trifluoro-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-ilo (400 mg, 1,13 mmol, Eq: 1,00), ácido 3-isopropilfenilborónico (223 mg, 1,36 mmol, Eq: 1,2), fosfato de potasio tribásico (361 mg, 1,7 mmol, Eq: 1,5) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (65,5 mg, 56,7 μmol , Eq: 0,05) en dioxano (8,00 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos combinados se lavaron con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. Se añadió éter dietílico al sólido rojo restante y la mezcla se agitó durante 2 h. Despues, el sólido naranja se separó por filtración (222 mg). EM (ESI): 323,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Etapa D: 2,6-Dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo



- 30 Una mezcla de 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo (142 mg, 440 μmol , Eq: 1,00) de y oxicloruro de fósforo (2,02 g, 1,23 ml, 13,2 mmol, Eq: 30) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (126 mg, sólido amarillo claro). EM (ESI): 343,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

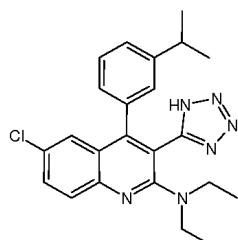
35 Etapa E: 6-Cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo (128 mg, 375 μ mol, Eq: 1,00), dietilamina (54,9 mg, 78,4 μ l, 750 mmol, Eq: 2) y trietilamina (114 mg, 157 μ l, 1,13 mmol, Eq: 3) en DMF (1 ml) se calentó primero a 120 °C durante 20 minutos y después a 180 °C durante 20 minutos adicionales en un microondas. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 90:10 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (128 mg). EM (ESI): 377,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

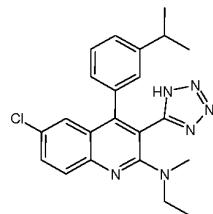
10

Etapa F: [6-Chloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-diethyl-amina



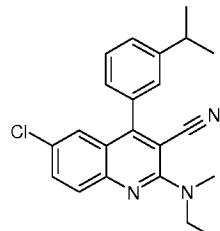
15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropilfenil)quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 421,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 99: [6-Chloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il] -etil-metilamina



20

Etapa A: 6-Chloro-2-(etil-metil-amino)-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo

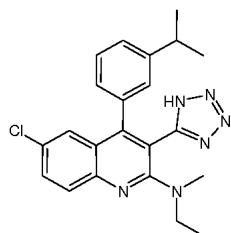


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 98 etapa E a partir de 2,6-dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 98 etapa D) y etil-metil-amina. Aceite amarillo claro. EM (ESI): 364,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

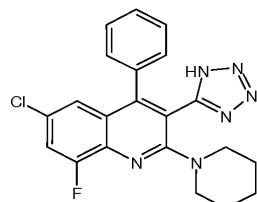
Etapa B: [6-Chloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metilamina



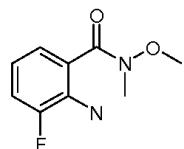
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 405,4 ($M-H$)⁺.

5

Ejemplo 100: 6-Cloro-8-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



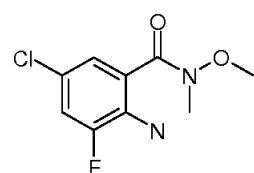
10 Etapa A: 2-Amino-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida



15 A una suspensión de clorhidrato de N,N-dimetilhidroxilamina (703 mg, 7,21 mmol) en etanol (5,4 ml) y agua (0,6 ml) se añadió trietilamina (729 mg, 1,00 ml, 7,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]Oxazina-2,4-diona (870 mg, 4,8 mmol) y etanol adicional (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo/solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 80:20-70:30) para proporcionar el compuesto del título (765 mg, 80%) como aceite marrón claro. EM (ESI): 199,2 ($M+H$)⁺.

20

Etapa B: 2-Amino-5-cloro-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida

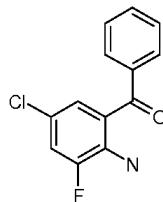


25

A una solución de 2-amino-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (765 mg, 3,86 mmol) en ácido acético (18 ml) se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (783 mg, 2,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución naranja se agitó durante la noche y después se vertió cuidadosamente sobre hielo/solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 90:10-80:20) para proporcionar el compuesto del título (544 mg, 61%) en forma de un sólido marrón claro. EM (ESI): 233,0 ($M+H$)⁺.

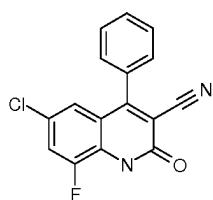
30

35 Etapa C: (2-Amino-5-cloro-3-fluoro-fenil)-fenilmetanona



5 A una solución de 2-amino-5-cloro-3-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (250 mg, 1,07 mmol) en éter dietílico (5 ml) se le añadió bromuro de fenilmagnesio (2,69 ml, 1 M en THF, 2,69 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a 0 °C y se inactivó por adición de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 98:2-95:5) para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 70%) como un sólido amarillo. EM (ESI): 250,2 (M+H)⁺.

10 Etapa D: 6-Cloro-8-fluoro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo

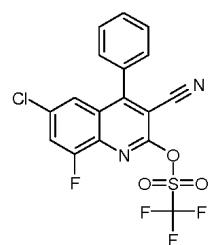


15 15 Se coevaporó ácido 2-cianoacético (140 mg, 1,65 mmol) con tolueno dos veces y luego se suspendió en diclorometano (3 ml). Se añadió una gota de DMF seguido de adición gota a gota de cloruro de oxalilo (304 mg, 206 µl, 2,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y durante 2,5 h más a temperatura ambiente. Despues se eliminó el disolvente y el residuo restante se coevaporó dos veces con diclorometano. El residuo se disolvió nuevamente en diclorometano (3 ml) y se añadió gota a gota una solución de (2-amino-5-cloro-3-fluoro-fenil)-fenilmetanona (374 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (152 mg, 209 µl, 1,5 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió gota a gota trietilamina (227 mg, 313 µl, 2,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de añadir diclorometano y agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 80:20-45:55) para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 33%) como un sólido blanco. EM (ESI): 299,3 (M+H)⁺.

20 20

25 25

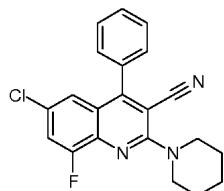
Etapa E: trifluoro-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-8-fluoro-4-fenil-quinolin-2-ilo



30 30 Se añadió gota a gota una solución de 6-chloro-8-fluoro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (135 mg, 0,452 mmol) en DMF (2,5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (25,7 mg, 55% en aceite mineral, 0,588 mmol) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 45 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluoromethylsulfonil)metanosulfonamida (210 mg, 0,588 mmol) en DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días. Despues se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 95: 5-70:30) para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 100%) como un sólido amarillo.

35 35

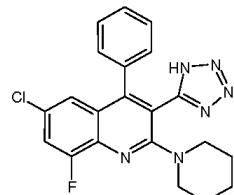
40 40 Etapa F: 6-Chloro-8-fluoro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



Una mezcla de trifluoro-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-8-fluoro-4-fenil-quinolin-2-ilo (189 mg, 0,439 mmol), piperidina (150 mg, 174 μ l, 1,76 mmol) y carbonato de potasio (121 mg, 0,878 mmol) en THF (6 ml) se calentó a 70 °C durante 60 min. La suspensión amarilla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo restante se trituró con diclorometano y el sólido blanquecino se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 98:2-95:5) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 37%) como un sólido amarillo. EM (ESI): 366,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

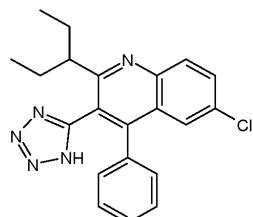
10

Etapa G: 6-Cloro-8-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



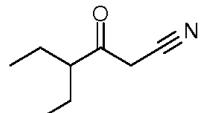
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-8-fluoro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 409,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 101: 6-Cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



20

Etapa A: 4-Etil-3-oxo-hexanonitrilo



25

A una solución de n-butil-litio (56,6 ml, solución 1,6 M en hexano, 90,6 mmol) en THF (60 ml) se añadió una solución de acetonitrilo (3,71 g, 4,73 ml, 90,5 mmol) en THF (12 ml) lentamente a una temperatura entre -78 °C y -70 °C. Despues se añadió una solución de 2-ethylbutanoato de etilo (6,52 g, 7,5 ml, 45,2 mmol) en THF (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y durante 1,5 h a -45 °C. A continuación se añadió con cuidado HCl 2M frío para ajustar el pH a 7. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, heptano/EtOAc 9:1) para proporcionar el compuesto del título (6,29 g, 100%) como un aceite amarillo claro. EM (ESI): 138,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

30

Etapa B: 6-Cloro-2-(1-ethyl-propil)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

35

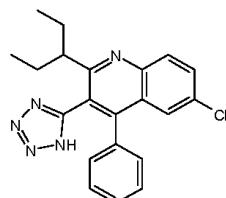


Una solución de (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona (700 mg, 3,02 mmol), 4-etil-3-oxohexanonitrilo (505 mg, 3,63 mmol) y ácido metanolsulfónico (290 mg, 196 ml, 3,02 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y luego se calentó a refluo usando una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de 2,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y agua y se evaporó. Se añadió n-heptano al residuo restante y el precipitado blanquecino que se formó se separó por filtración. El precipitado se disolvió de nuevo en EtOAc y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y agua y se evaporó para producir el compuesto del título (461 mg, 46%) en forma de sólido amarillo. El filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 100: 0-0:100) para proporcionar un segundo lote del compuesto del título (347 mg, 34%) como sólido amarillo. EM (ESI): 335,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

10

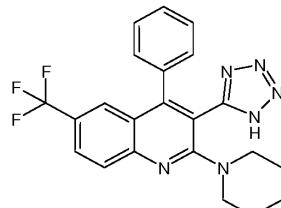
Etapa C: 6-Cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



15

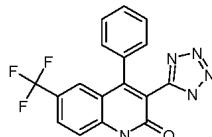
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(1-etil-propil)-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 378,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 102: 4-Fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina



20

Etapa A: 4-Fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona

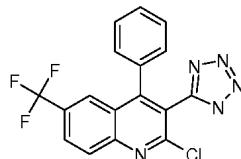


25

30

Se suspendieron (2-amino-5-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanona (300 mg, 1,13 mmol) y ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)acético (145 mg, 1,13 mmol) en acetato de etilo (10 ml). A continuación se añadió anhídrido cílico de ácido 1-propanofosfónico (2,02 g, 1,89 ml, solución al 50% en EtOAc, 3,18 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. A continuación se añadió agua a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y heptano y se secó a 50 °C y 15 mbar para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 94%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 356,5 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Etapa B: 2-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometilquinolina

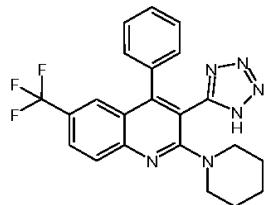


35

40

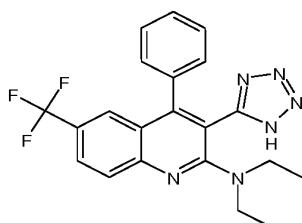
4-Fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona (160 mg, 448 μmol) se coevaporó dos veces con tolueno (5 ml). Después se añadieron tolueno (5 ml), oxícloruro de fósforo (446 mg, 271 μl , 2,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (72,3 mg, 97,8 μl , 560 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. Después se eliminaron todos los volátiles y se añadió tolueno (5 ml) y se evaporó dos veces. A continuación se añadió etanol (5 ml) y se evaporó. Se añadieron agua y metanol al residuo restante y el sólido se separó por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (107 mg, 64%) en forma de sólido pardo. EM (ESI): 374,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Etapa C: 4-Fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina



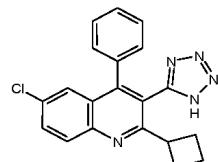
5 Una mezcla de 2-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometilquinolina (105 mg, 279 μ mol), piperidina (47,6 mg, 55,3 μ l, 559 μ mol) y trietilamina (84,8 mg, 117 μ l, 838 μ mol) en DMA (2 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado. Despues de 4 h se añadió HCl 0,1 N a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N y salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . El aceite marrón restante se purificó por 10 cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH 98:2 a 95:5). Las fracciones del producto se concentraron y el sólido restante se disolvió en EtOAc, se filtró a través de gel de sílice y se evaporó. El residuo restante se purificó finalmente por cromatografía en capa fina preparativa (DCM/MeOH 95: 5) para obtener el compuesto del título (22 mg, 18%) como sólido amarillo claro. EM (ESI): 425,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 103: Dietil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometilquinolin-2-il]-amina

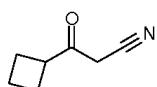


15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 etapa C a partir de 2-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometilquinolina (preparada como se describe en el ejemplo 102 etapa B) y dietilamina. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 413,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Ejemplo 104: 6-Cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

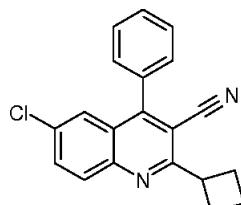


25 Etapa A: 3-Ciclobutil-3-oxo-propionitrilo



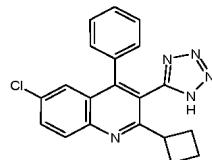
30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa A a partir de ciclobutanocarboxilato de etilo y acetonitrilo. Aceite amarillo claro.

Etapa B: 6-Cloro-2-ciclobutil-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



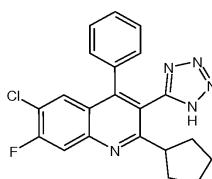
35 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona y 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo. Polvo amarillo claro. EM (ESI): 319,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa C: 6-Cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

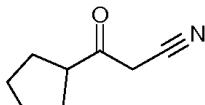


5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina. Sólido blanquecino. EM (ESI): 362,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 105: 6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

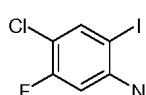


Etapa A: 3-Ciclopentil-3-oxo-propionitrilo



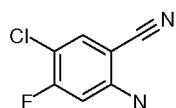
15 A una suspensión de hidruro sódico (1,87 g, 55% en aceite mineral, 42,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de ciclopentanocarboxilato de metilo (5 g, 39,0 mmol) y acetonitrilo (1,92 g, 2,45 ml, 46,8 mmol) en THF (3 ml) gota a gota a 70 °C. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente, 20 se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 95: 5-85:15) para proporcionar el compuesto del título (4105 mg, 77%) en forma de un líquido amarillo claro.

25 Etapa B: 4-Cloro-5-fluoro-2-yodo-fenilamina



30 Se añadió gota a gota cloruro de yodo (20,6 ml, solución 1M en DCM, 20,6 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (2 g, 13,7 mmol) en metanol (35 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía con tres columnas consecutivas (gel de sílice, heptano/EtOAc 98:2-93:7 y dos veces heptano/EtOAc 98:2-95:5) para obtener el compuesto del título (2,51 g, 67%) como sólido rojo oscuro. EM (ESI): 272,1 ($M+H$)⁺.

35 Etapa C: 2-Amino-5-cloro-4-fluoro-benzonitrilo

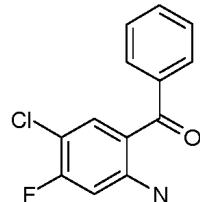


40 Se calentó una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenilamina (2,5 g, 9,21 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,65 g, 18,4 mmol) en DMA (45 ml) a 130° C durante la noche. La mayor parte del DMA se eliminó a presión reducida y el residuo restante se diluyó con EtOAc y diclorometano. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con diclorometano y EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel

de sílice, heptano/EtOAc 98:2-85:15) para proporcionar el compuesto del título (1232 mg, 78%) como un sólido rojo claro. EM (ESI): 169,2 (M-H)⁻.

Etapa D: (2-Amino-5-cloro-4-fluoro-fenil)-fenilmetanona

5



Se añadió una solución de bromuro de fenilmagnesio (7,18 ml, solución 3M en éter dietílico, 21,5 mmol) en éter dietílico (15 ml) a una solución de 2-amino-5-cloro-4-fluoro-benzonitrilo (1225 mg, 7,18 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó luego a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente por adición de HCl 2 N (~ 40 ml). La mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h y después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 3N (~ 20 ml) cuidadosamente a 0 °C para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 95: 5-90:10) para proporcionar el compuesto del título (1667 mg, 93%) como sólido amarillo. EM (ESI): 250,3 (M+H)⁺.

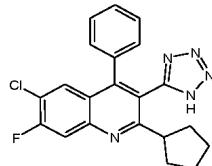
Etapa E: 6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo

20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-4-fluoro-fenil)-fenil-metanona y 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 351,4 (M+H)⁺.

Etapa F: 6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

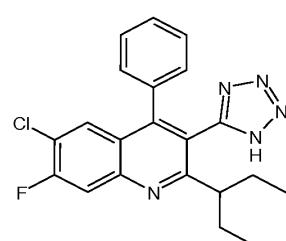
25



30

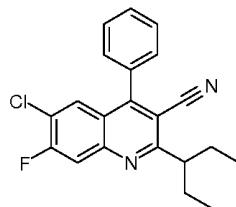
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 394,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 106: 6-Cloro-7-fluoro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



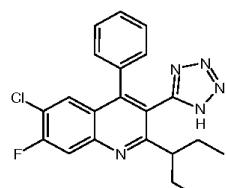
35

Etapa A: 6-Cloro-2-(1-ethyl-propil)-7-fluoro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



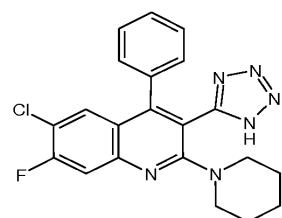
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-4-fluoro-fenil)-fenil-metanona (preparada como se describe en el ejemplo 105 etapa D) y 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 101 etapa A). Sólido blanquecino. EM (ESI): 353,4 ($M+H$)⁺.

5 Etapa B: 6-Cloro-7-fluoro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

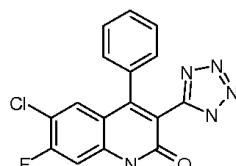


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-(1-etil-propil)-7-fluoro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 396,5 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 107: 6-Cloro-7-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

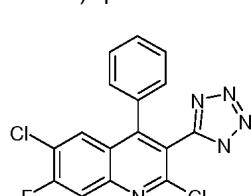


Etapa A: 6-Cloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-quinolin-2-ona



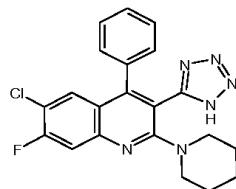
20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 102 etapa A a partir de (2-amino-5-cloro-4-fluoro-fenil)-fenilmetanona (preparada como se describe en el ejemplo 105 etapa D) y ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)acético. Sólido blanquecino. EM (ESI): 342,4 ($M+H$)⁺.

25 Etapa B: 2,6-Dicloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina



30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 etapa B a partir de 6-chloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-quinolin-2-ona. Sólido marrón claro. EM (ESI): 360,2 ($M+H$)⁺.

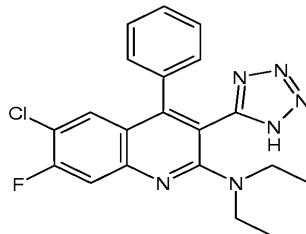
Etapa C: 6-Cloro-7-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 etapa C a partir de 2,6-dicloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina y piperidina. Sólido blanquecino. EM (ESI): 409,5 (M+H)⁺.

5

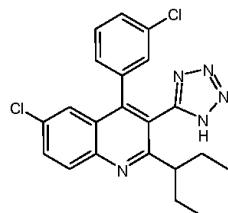
Ejemplo 108: 6-Cloro-N, N-diethyl-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-amina



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 Etapa C: a partir de 2,6-dicloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina (preparada como se describe en el ejemplo 107 etapa B) y dietilamina. Sólido marrón claro. EM (ESI): 397,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 109: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

15



Etapa A: 6-Cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(1-ethyl-propil)-quinolina-3-carbonitrilo

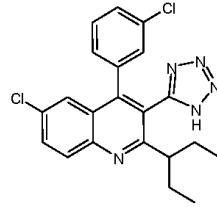


20

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-clorofenil)-metanona (preparada como se describe en el ejemplo 91 etapa A) y 4-ethyl-3-oxo-hexanonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 101 etapa A). Aceite amarillo claro. EM (ESI): 369,3 (M+H)⁺.

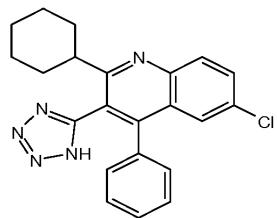
25

Etapa B: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



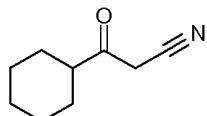
30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(1-ethylpropil)quinolina-3-carbonitrilo. Espuma blanquecina. EM (ESI): 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 110: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



Etapa A: 3-Ciclohexil-3-oxo-propionitrilo

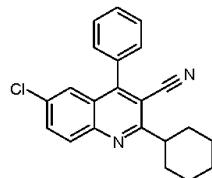
5



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 105 etapa A a partir de ciclohexanocarboxilato de metilo y acetonitrilo. Líquido amarillo. EM (ESI): 150,2 ($M-H$)⁺.

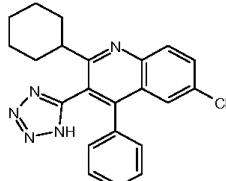
10

Etapa B: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona y 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo. Sólido incoloro.

Etapa C: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

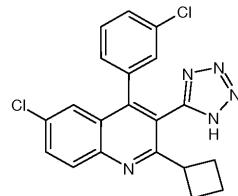


20

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-ciclohexil-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 390,4 ($M+H$)⁺.

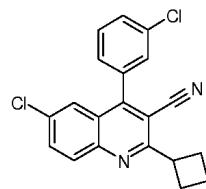
25

Ejemplo 111: 6-Chloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



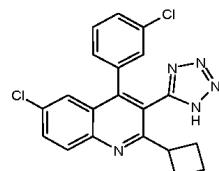
Etapa A: 6-Chloro-4-(3-chlorofenil)-2-ciclobutilquinolina-3-carbonitrilo

30



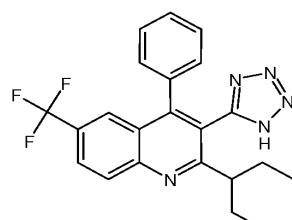
El compuesto del título se preparó por analogía con el ejemplo 101, etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-clorofenil)-metanona (preparada como se describe en el ejemplo 91 etapa A) y 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 104 etapa A). Espuma amarilla. EM (ESI): 353,3 ($M+H$)⁺.

5 Etapa B: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

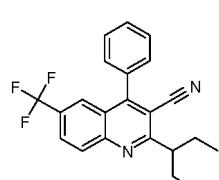


10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclobutilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 396,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 112: 2-(Pantan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina

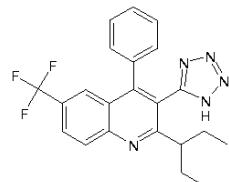


15 Etapa A: 2-(1-etil-propil)-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo



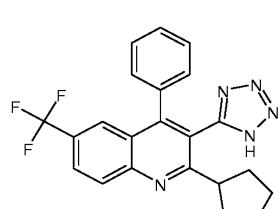
20 El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-trifluorometil-fenil)-fenil-metanona y 4-etil-3-oxohexanonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 101 etapa A). Sólido blanquecino. EM (ESI): 369,4 ($M+H$)⁺.

25 Etapa B: 2-(Pantan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina

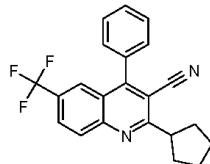


30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-(1-etil-propil)-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 412,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 113: 2-Ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina

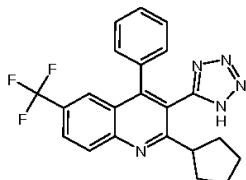


35 Etapa A: 2-Ciclopentil-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo



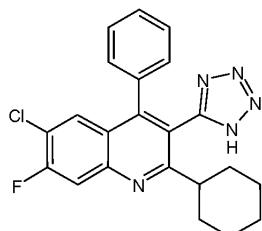
5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-trifluorometil-fenil)-fenil-metanona y 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 105 etapa A). Sólido blanco. EM (ESI): 367,4 ($M+H$)⁺.

Etapa B: 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina

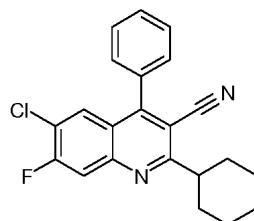


10 15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-ciclopentil-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 410,5 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 114: 6-Cloro-2-ciclohexil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

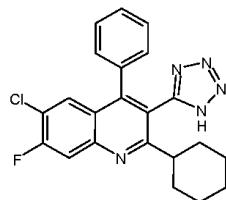


20 Etapa A: 6-Cloro-2-ciclohexil-7-fluoro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



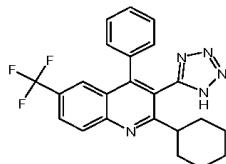
25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-4-fluoro-fenil)-fenilmetanona (preparada como se describe en el ejemplo 105 etapa D) y 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 110 etapa A). Sólido blanquecino. EM (ESI): 365,4 ($M+H$)⁺.

Etapa B: 6-Cloro-2-ciclohexil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



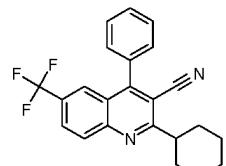
30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-ciclohexyl-7-fluoro-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 408,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 115: 2-Ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina



Etapa A: 2-Ciclohexil-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo

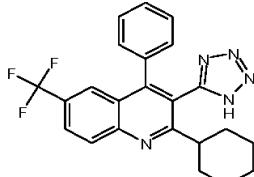
5



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-trifluorometilfenil)fenilmetanona y 3-ciclohexil-3-oxopropionito (preparado como se describe en el ejemplo 110 etapa A). Sólido blanquecino. EM (ESI): 381,4 ($M+H$)⁺.

10

Etapa B: 2-Ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina

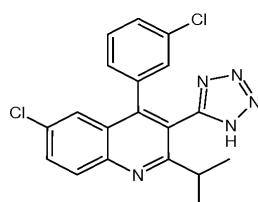


15

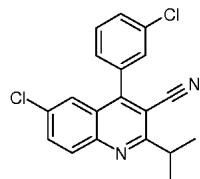
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-ciclohexil-4-fenil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 424,5 ($M+H$)⁺.

20

Ejemplo 116: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



Etapa A: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-quinolina-3-carbonitrilo

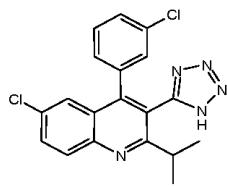


25

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-clorofenil)metanona (preparada como se describe en el ejemplo 91 etapa A) y 4-metil-3-oxo-pantanotriptilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 341,3 ($M+H$)⁺.

30

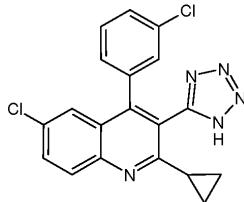
Etapa B: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



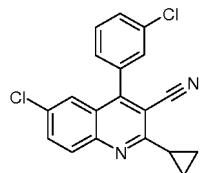
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido incoloro. EM (ESI): 384,3 ($M+H$)⁺.

5

Ejemplo 117: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

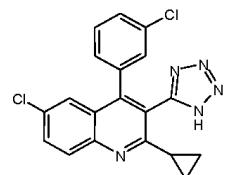


10 Etapa A: 6-Cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-clorofenil) metanona (preparada como se describe en el ejemplo 91 etapa A) y 3 ciclopropil- 3-oxo-propionitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 339,3 ($M+H$)⁺.

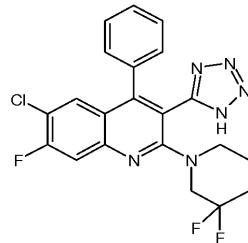
Etapa B: 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



20

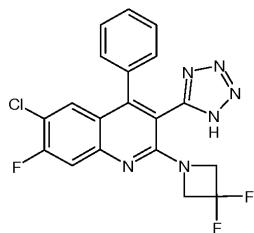
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 382,3 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 118: 6-Cloro-2-(3,3-difluoronioperidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



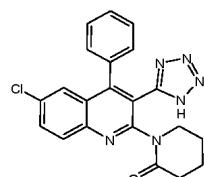
30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 etapa C a partir de 2,6-dicloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina (preparada como se describe en el ejemplo 107 etapa B), clorhidrato de 3,3-difluoro-piperidina y trietilamina. Sólido blanquecino. EM (ESI): 445,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 119: 6-Cloro-2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 102 Etapa C: a partir de 2,6-dicloro-7-fluoro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina (preparada como se describe en el ejemplo 107 etapa B), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y trietilamina. Sólido marrón claro. EM (ESI): 417,4 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 120: 1-(6-Chloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)piperidin-2-ona

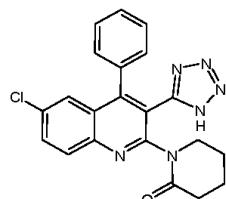


10 Etapa A: 6-Chloro-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo



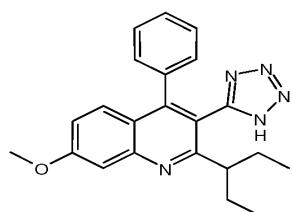
15 A una suspensión de hidruro sódico (31,5 mg, 55% en aceite mineral, 0,723 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió piperidin-2-ona (133 mg, 1,34 mmol) seguido de 2,6-dicloro-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) (200 mg, 0,669 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM y dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se trituró con éter dietílico frío para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 62%) en forma de sólido amarillo claro. EM (ESI): 362,3 ($M+H$)⁺.

20 Ejemplo 120: 1-(6-Chloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)piperidin-2-ona

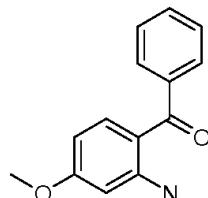


25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 405,4 ($M+H$)⁺.

30 Ejemplo 121: 7-Metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

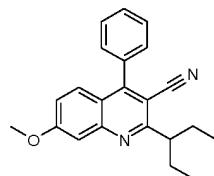


Etapa A: (2-Amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona



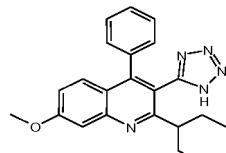
- 5 Se añadió gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio (6,75 ml, solución 3M en éter dietílico, 20,2 mmol) en éter dietílico (15 ml) a una solución de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (1000 mg, 6,75 mmol) en Éter dietílico (20 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó a refluo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió con cuidado HCl 2 N (40 ml). Después de la adición completa, la mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. A continuación se añadió NaOH 3N (~ 20 ml) a 0 °C para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/EtOAc 85:15-70:30) para proporcionar el compuesto del título (1300 mg, 85%) como sólido amarillo. EM (ESI): 228,4 (M+H)⁺.
- 10

15 Etapa B: 2-(1-etil-propil)-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



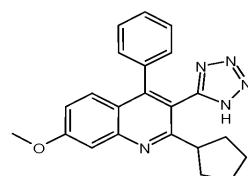
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenilmetanona y 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 101 etapa A). Aceite incoloro. EM (ESI): 331,4 (M+H)⁺.

Etapa C: 7-Metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

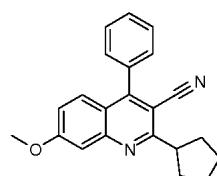


- 25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-(1-ethyl-propil)-7-metoxi-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 374,5 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 122: 2-Ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

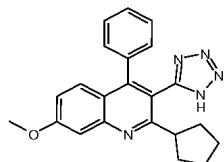


35 Etapa A: 2-Ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



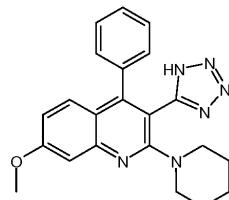
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenilmetanona (preparada como se describe en el ejemplo 121 etapa A) y 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 105 etapa A). Sólido blanco. EM (ESI): 329,4 (M+H)⁺.

5 Etapa B: 2-Ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

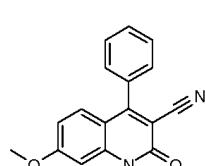


10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 372,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 123: 7-Metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

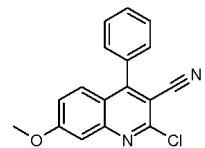


15 Etapa A: 7-Metoxi-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



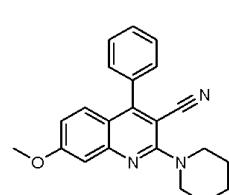
20 Una solución de (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona (400 mg, 1,76 mmol) y 2-cianoacetato de etilo (239 mg, 225 µl) en tolueno (6 ml) que contenía cantidades catalíticas de piperidina (15,0 mg, 17,4 µl) se bombeó a un caudal de 0,42 ml min⁻¹ (tiempo de residencia 40 minutos) a través de una bobina de reactor de acero (volumen = 17 ml) que se calentó a 300 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el sólido restante se trituró con CH₂Cl₂/heptano 2: 1 durante 3 h. El sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con CH₂Cl₂/heptano 1:1 para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 29%) como un sólido blanquecino. EM (ESI): 277,4 (M+H)⁺.

25 Etapa B: 2-Cloro-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



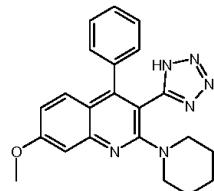
30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa B a partir de 7-metoxi-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 295,4 (M+H)⁺.

35 Etapa C: 7-Metoxi-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



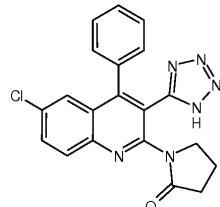
40 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 Etapa C: a partir de 2-cloro-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo y piperidina. Sólido amarillo claro. EM (ESI): 344,5 (M+H)⁺.

Etapa D: 7-Metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolona

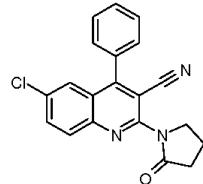


- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 7-metoxi-4-fenil-2-piperidin-1-ilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 387,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 124: 1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-il) pirrolidin-2-ona

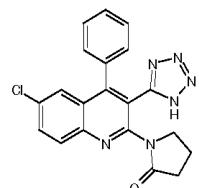


- 10 Etapa A: 6-Cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenilquinolina-3-carbonitrilo



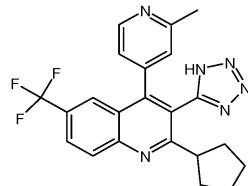
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 120 etapa A a partir de 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 27 etapa B) y pirrolidin-2-ona. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,4 ($M+H$)⁺.

- 20 Etapa B: 1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-il) pirrolidin-2-ona

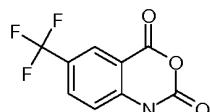


- 25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 391,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 125: 2-Ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina



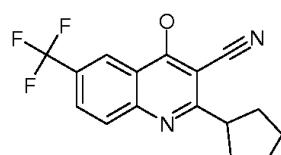
- 30 Etapa A: 6-Trifluorometil-1H-benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona



5 A una suspensión de ácido 2-amino-5-(trifluorometil) benzoico (2 g, 9,75 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadió piridina (2,31 g, 2,37 ml, 29,2 mmol) y una solución de trifosgeno (1,74 g, 5,85 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C. A continuación, se añadió trifosgeno adicional (579 mg, 1,95 mmol) y se continuó calentando a 50 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se trituró en diclorometano durante 3 h. El sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,53 g, 45%) como un sólido blanquecino. EM (ESI): 230,3 (M-H)⁺.

10

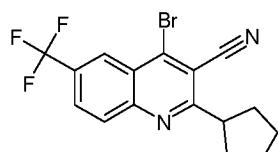
Etapa B: 2-ciclopentil-4-hidroxi-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo



15 Una mezcla de 6-trifluorometil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,59 g, 4,22 mmol), 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (579 mg, 4,22 mmol), trietilamina (5,98 g, 8,23 ml, 59,1 mmol) y DMF (638 µl) se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1N y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo restante se trituró en EtOAc (8 ml) durante 3 h. El sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (421 mg, 24%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 307,5 (M+H)⁺.

20

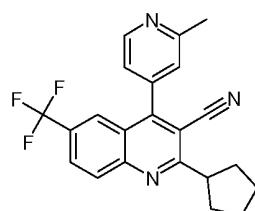
Etapa C: 4-Bromo-2-ciclopentil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo



25 Una solución de 2-ciclopentil-4-hidroxi-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo (200 mg, 490 mmol) en DMF (2,00 ml) se añadió tribromuro de fósforo (1,47 ml, 1,47 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo restante se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El sólido amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (139 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 369,5 (M+H)⁺.

30

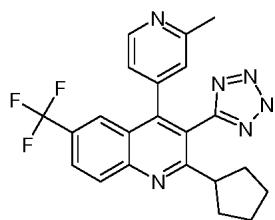
35 Etapa D: 2-Ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo



40 Una suspensión de 4-bromo-2-ciclopentil-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo (130 mg, 352 µmol), ácido 2-metilpiridin-4-boronato de pinacol (92,6 mg, 423 µmol) carbonato de cesio (103 mg, 317 µmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,7 mg, 35,2 µmol) en DMF (5,2 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El sólido restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/EtOAc 4:1) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 15%) como un sólido blanquecino. EM (ESI): 382,6 (M+H)⁺.

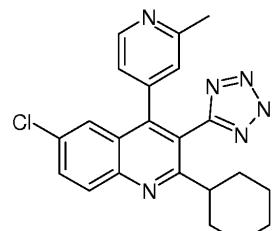
45

Etapa E: 2-Ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometilquinolina

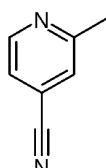


5 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-6-trifluorometilquinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 425,6 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 126: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

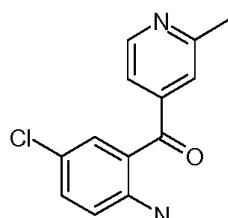


10 Etapa A: 2-Metil-isonicotinonitrilo



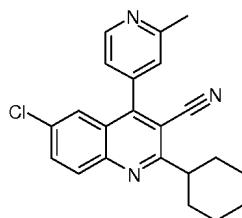
15 Se calentó una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (2 g, 14,4 mmol), trimetilaluminio (7,94 ml, 15,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (367 mg, 318 mmol) en dioxano (20,0 ml) a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa acuosa se basificó con NaOH 3N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El sólido restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/EtOAc 95: 5) para proporcionar el compuesto del título (980 mg, 57%) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 2,64 (s, 3H), 7,34 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H).

20 Etapa B (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona



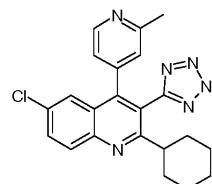
25 A una solución de tricloruro de boro (9,35 ml, 9,35 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano a 0 °C se añadió 4-cloroanilina (1,19 g, 9,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron sucesivamente 2-metil-isonicotinonitrilo (920 mg, 7,79 mmol) y cloruro de aluminio (1,14 g, 8,57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió HCl 2 N (20 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se basificó con NaOH 3N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El sólido restante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/EtOAc 95:5 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 20%) como un sólido amarillo. EM (ESI): 247,4 ($M+H$)⁺.

35 Etapa C: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo



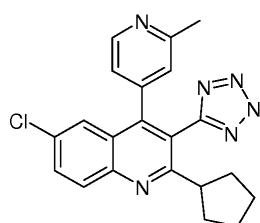
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metilpiridin-4-il)-metanona y 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 110 etapa A).
 5 Sólido blanco. EM (ESI): 362,5 ($M+H$)⁺.

Etapa D: 6-Cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina



10 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanquecino. EM (ESI): 405,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 127: 6-Cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina
 15

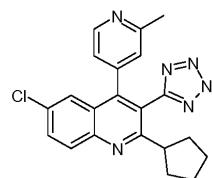


Etapa A: 6-Cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo



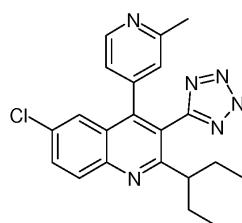
20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metilpiridin-4-il)-metanona (preparada en analogía al ejemplo 126 etapa B) y 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 105 etapa A). Sólido blanco. EM (ESI): 348,4 ($M+H$)⁺.
 25

Etapa B: 6-Cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

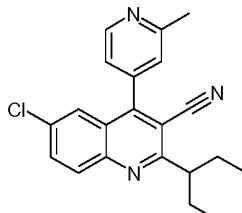


30 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina. Sólido blanquecino. EM (ESI): 391,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 128: 6-Cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



Etapa A: 6-Chloro-2-(1-ethyl-propyl)-4-(2-methyl-pyridin-4-yl)-quinolina-3-carbonitrilo

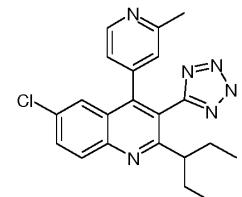


5

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 101 etapa B a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metilpiridin-4-yl)-metanona (preparada en analogía al ejemplo 126 etapa B) y 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 101, etapa A). Sólido amarillo. EM (ESI): 350,5 (M+H)⁺.

10

Etapa B: 6-Chloro-4-(2-methylpyridin-4-yl)-2-(pentan-3-yl)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-quinolone



15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 27 etapa D a partir de 6-chloro-2-(1-ethyl-propyl)-4-(2-metilpiridin-4-yl)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 393,5 (M+H)⁺.

Ejemplo A

20 Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida para ser como ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

		Por comprimido
25	Ingrediente activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
		425 mg

30

Ejemplo B

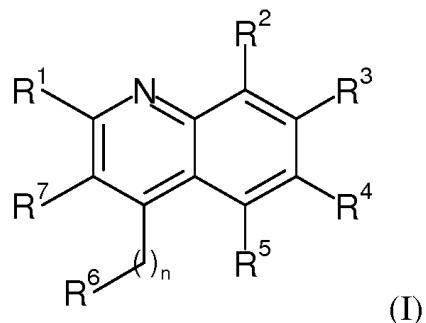
Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida para ser como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

		Por cápsula
35	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
40	Talco	4,5 mg
	Esterato de magnesio	0,5 mg
		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5



en los que

- 10 R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido o aminocarbonilo sustituido, en el que heterocicloalquilo sustituido está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, halógeno o alquilo, y en el que el amino sustituido y el aminocarbonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo o etilo;
- 15 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amino sustituido, en donde el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo;
- 20 R^3 es hidrógeno, alcoxi o halógeno;
- 25 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano;
- 30 R^5 es hidrógeno;
- 35 R^6 es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, en el que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxialcoalquilo, amino y amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 40 R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tion-5-ilo;
- 45 n es cero o 1;
- 50 con la condición de que al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sea diferente de hidrógeno y que el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluorometilquinolina-3-carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico están excluidos;
- o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
- 45 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido está sustituido con un alquilo, y en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con dos alquilo.
- 50 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^1 es piperidinilo o metilpirrolidinilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es amino sustituido, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con uno a dos alquilo.

55

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es hidrógeno o halógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁷ es -COOH.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁷ es tetrazol-5-ilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se seleccionan de
- 10 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 2-etoxi-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-2-etoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 7-cloro-4-(2-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluoro-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
- 25 ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-morfolin -4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
- 35 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 40 ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 45 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
- 50 ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 55 ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- 60 ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- 6-Cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
- 6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
- 65 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-hidroximetil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etyl-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
35 ácido 8-etyl-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 2-dimetilamino-8-etyl-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etyl)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
40 ácido 6,8-dicloro-2-(etyl-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
45 ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy)-quinolina-3-carboxílico;
50 ácido 6-etyl-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
55 ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
60 [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico;
65 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluoro-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-etyl-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-etyl-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-ciano-2-(etyl-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
10 [6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etyl-metil-amina;
[6-Cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-isopropil-metil-amina;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)-quinolina-3-carboxílico;
15 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluorometoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etyl-metil-amino)-8-fluoro-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico;
30 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-ona;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
35 ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
40 45 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluorometil-quinolina-3-carboxílico;
50 55 60 65 5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4] oxadiazol-2-tiona;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;

- ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
5 [6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dielil-amina;
[6-Cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metilamina;
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de
6-cloro-8-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
15 6-Cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
4-Fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
Dielil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluorometil-quinolin-2-il]-amina;
20 6-Cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
25 6-Cloro-7-fluoro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-7-fluoro-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-N,N-dielil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-amina;
30 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
35 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
2-(Pantan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
40 6-Cloro-2-ciclohexil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
2-Ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
45 6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
50 6-Cloro-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-Cloro-2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il) piperidin-2-ona;
55 7-Metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
2-Ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
7-Metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
60 1-(6-Cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il) quinolin-2-il) polidin-2-ona;
2-Ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)quinolina;
65 6-Cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;

6-Cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;

6-Cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de

ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;

áida, 6,9-dihydro-2-(2-methyl-nimelidin-4-il)-4-fenil-azepinol-2-carboxálico.

15. 6-Cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-2-(1H-tetrazol-5-il)-quinolino

5-(6-Cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinalin-2-il)-2H-[1,2,4]oxadiazol-2-tiono;

ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-diethylamino-quinolino-3-carboxílico

ácido 6 cloro-4-(3 cloro fenil)-2 dietilamino quinolina-3 carboxílico

ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico:

v. sus sales farmacéuticamente acentables

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera

6-cloro-8-fluoro-4-fenil-3-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinoline;

6-Chloro-2-(cyclopentyl-7-fluoro-4-phenyl-3-(2H-tetrazol-5-yl)quinoline;

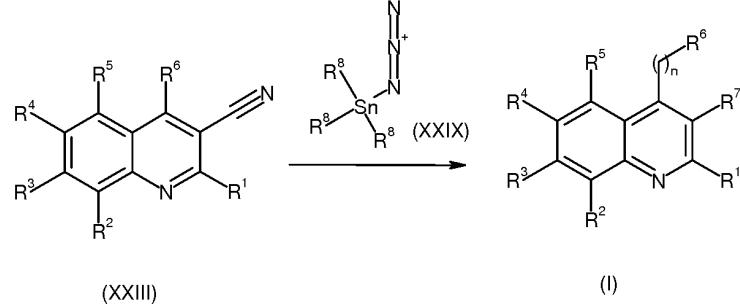
6-Chloro-2-cyclopenten-7-hydro-4-tert-5-(2H-tetrazol-5-yl)quinolin-2(1H)-one,

6-Chloro-4-(2-methylpropyl)-4H-tetrazol-3-yl)quinolines,

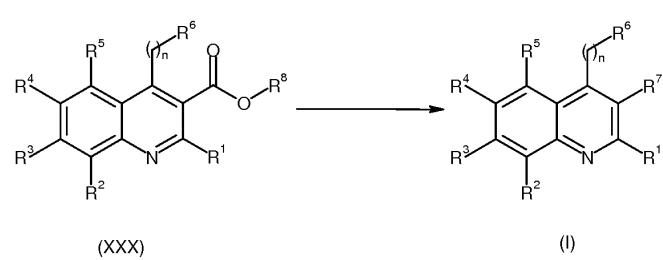
33 y sus sales farmaceúticamente aceptables.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende la reacción de

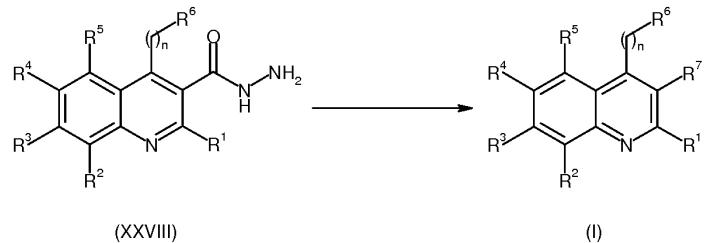
40 a) un compuesto de fórmula (XXIII) en presencia de un compuesto de fórmula (XXIX);



b) un compuesto de fórmula (XXX) en presencia de una base o un ácido;



c) un compuesto de fórmula (XXVIII) en presencia de N,N'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol;



- 5 En donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son como se definen en la reivindicación 1 y en el que R⁸ es alquilo y donde R⁷ es tetrazolilo en la etapa a), -COOH en la etapa b) y 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo en la etapa c).

10 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes tipo 2, aterosclerosis, cáncer, enfermedad renal crónica y esteatohepatitis no alcohólica.