

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 721**

51 Int. Cl.:

C07D 215/36	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 215/48	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
C07C 321/28	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07C 319/20	(2006.01) A61P 13/04	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01) A61P 39/02	(2006.01)
A61K 31/277	(2006.01) A61P 5/18	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61P 19/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2014 PCT/CN2014/076447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14183555**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014 E 14798044 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2998296**

54 Título: **Derivado de ácido de cicloalquilo, método de preparación y aplicación farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:
13.05.2013 CN 201310174990

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2018

73 Titular/es:
SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO. LTD. (50.0%)
279 Wenjing Road Minhang District
Shanghai 200245, CN y
JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:
PENG, JIANBIAO;
SUN, PIAOYANG;
LAN, JIONG;
GU, CHUNYAN;
LI, XIAOTAO;
LIU, BONIAN;
HAN, CHUNZHOU;
HU, QIYUE;
JIN, FANGFANG;
DONG, QING y
CAO, GUOQING

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 668 721 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

Derivado de ácido de cicloalquilo, método de preparación y aplicación farmacéutica del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado de ácido de cicloalquilo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un método de preparación del mismo y una composición farmacéutica que contiene el mismo, y su uso como inhibidor URAT1, y en particular como agente terapéutico para enfermedades relacionadas con un nivel anormal de ácido úrico.

Antecedentes de la invención

El ácido úrico es un metabolito de purina in vivo. Debido a la ausencia de uricasa que degrada el ácido úrico en el cuerpo humano, el ácido úrico se elimina del cuerpo a través del riñón e intestino, de forma que el riñón es la ruta principal de eliminación de ácido úrico. El transporte de ácido úrico en el riñón regula directamente el nivel de ácido úrico en el suero. La menor eliminación o la mayor producción de ácido úrico puede conducir a hiperuricemia, el 90 % de la cual está provocada por una disminución de la eliminación de ácido úrico. Recientemente, la prevalencia de hiperuricemia y gota ha aumentado de forma significativa con la mejora de las normas de vida de la gente. La hiperuricemia y la gota primaria muestran una correlación positiva importante con obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes y aterosclerosis, etc. Por tanto, la hiperuricemia y la gota son enfermedades metabólicas que afectan de forma seria a la salud humana igual que la diabetes.

La hiperuricemia se refiere a una afección corporal con la concentración de ácido úrico en sangre más allá del intervalo normal (37 °C, contenido de ácido úrico en suero está por encima de 416 μmol de PL (70 mg PL) en varones; por encima de 357 μmol de PL (60 mg de PL) en mujeres). En 2009, la prevalencia de hiperuricemia fue de un 10,0 % en la zona de Shangai, siendo un 11,1 varones, un 9,4 % mujeres; la prevalencia en Pekín fue de un 17,86 % entre 1120 sujetos, con un 25,74 % de varones y un 10,52 % de mujeres; la prevalencia en la zona de Guangzhou fue la primera del país con un 27,9 % en varones y un 12,4 % en mujeres, siendo la tasa total de prevalencia de hasta un 21,81 %.

La gota es una enfermedad metabólica heterogénea provocada por un trastorno metabólico de purina a largo plazo y (o) una eliminación menor de ácido úrico. La gota se puede dividir en tipos primario y secundario, siendo sus características clínicas la hiperuricemia, artritis aguda recidivante y generalmente se asocia a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, representando una amenaza para la vida humana. Las poblaciones de alto riesgo incluyen hombres y mujeres menopáusicas; y la incidencia máxima es sobre los 40-50 años. La causa de pre-requisito de gota es hiperuricemia, cuando el contenido de ácido úrico en suero supera el intervalo normal, la deposición de urato en los tejidos puede provocar cambios histológicos de gota. Un 5-12 % de los pacientes con hiperuricemia finalmente desarrollan gota únicamente cuando aparece el síntoma de la deposición de cristales de urato, artritis, enfermedad renal, cálculos renales, etc.

Los estudios de fisiología y farmacología encuentran un modo clásico de transporte de urato en el riñón: filtración glomerular, re-absorción tubular renal, secreción tubular renal y re-absorción tras la eliminación. Cualquier factor que afecte a los cuatro procesos anteriormente mencionados afecta a la eliminación renal de ácido úrico. Más de un 98 % del ácido úrico filtrado por el glomérulo se puede re-absorber y posteriormente se puede eliminar por medio del túbulo renal proximal, que es el factor más importante que afecta a la eliminación de ácido úrico. El segmento S1 de túbulo contorneado proximal (también conocido como parte curvada del túbulo proximal) es un lugar de re-absorción, un 98 % a un 100 % del ácido úrico filtrado penetra en las células epiteliales por medio del transportador de urato 1 (URAT1) en la membrana borde en cepillo de las células epiteliales tubulares.

URAT1 también se denomina OAT4 I (transportador de anión orgánico de tipo 4) o intercambiador 1 de anión de urato. URAT1 en humanos (hURAT1), codificado por el gen SLC22A12 (que contiene 10 exones y 9 intrones) sobre el cromosoma 11q13, tiene un 42 % de homología con OAT4. URAT1 humano es una proteína completa de transmembrana de 555 residuos de amino ácido, que consiste en 12 dominios de trans-membrana, un dominio terminal -NH₂ y un dominio terminal -COOH ubicado dentro de las células. Enomoto et al. (Nature 2002; 417(6887): 447-52) descubrieron que hURAT1 tenía una función de transporte de urato, que era saturada y dependiente del tiempo. Los estudios descubrieron que el gen SLC22A12 portado en pacientes con hiperuricemia renal estaba mutado, perdiendo de este modo la capacidad de codificación de URAT1, lo que sugiere que URAT1 fue importante para la re-absorción de ácido úrico en riñón. Las mutaciones específicas de la secuencia del gen URAT1 de SLC22A12 portador Japonés heterocigótico disminuyó la concentración de ácido úrico en suero y la incidencia de gota. Iwai et al. (Kidney Int. 2004; 66(3): 935-44) estudiaron los polimorfismos del gen SLC22A12 Japonés, y encontraron que el polimorfismo del gen particular estaba relacionado con hipouricemia, y la expresión in vitro demostró que determinadas mutaciones podían conducir a la pérdida de la función de transporte de ácido úrico de URAT1. Taniguchi et al. (Arthritis Rheum. 2005; 52(8): 2576-2577) encontraron que la mutación G774A de SCL22A12 inhibió la incidencia de gota, el nivel de ácido úrico en suero en pacientes con mutación G774A heterocigótico fue significativamente más bajo que en la gente sana. Graessler et al. (Arthritis Rheum. 2006; 54(1):

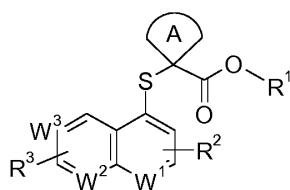
292-300) presentó que el polimorfismo terminal N del gen encontrado en población caucásica alemana estaba relacionado con la enfermedad de eliminación de ácido úrico renal. Guan et al. (Scan J Rheumatol. 2009; 38(4): 276-81) estudio el polimorfismo de la secuencia génica sr893006 de SLC22A12 en 124 pacientes de gota primaria y 168 sujetos varones chinos, lo que sugieren que el polimorfismo de la presente secuencia génica puede ser un factor de riesgo genético de los pacientes chinos varones con hiperuricemia. URAT1 es una nueva diana para el desarrollo de un fármaco para el tratamiento de gota e hiperuricemia.

Actualmente, existen muchos compuestos para el tratamiento de hiperuricemia y compuestos de gota en ensayos clínicos y fase de comercialización, de forma que los inhibidores específicos en ensayos clínicos son únicamente lesinurad (fase III) y RDEA-3170 (Fase I) de Ardea Biosciences. Las solicitudes de patentes divulgadas de inhibidores de URAT 1 incluyen los documentos WO2006057460, WO2008153129, WO2010044403, WO2011046800 y WO201159839, etc.

Con el fin de lograr mejores fines de tratamiento, para satisfacer mejor las demandas de mercado, los inventores esperan desarrollar una nueva generación de inhibidores de URAT1 con elevada eficacia y baja toxicidad. La presente divulgación proporciona nuevos inhibidores de URAT1 estructurales, y se descubre que estos compuestos que tienen dichas estructuras presentan buena actividad, y exhiben una disminución excelente de la concentración de ácido úrico en suero, y efecto de tratamiento para hiperuricemia y gota.

Sumario de la invención

La presente invención va destinada a proporcionar un compuesto de fórmula (I), un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, o una mezcla de los mismos, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

el anillo A es cicloalquilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

W^1 es N o CR^a ;

W^2 es N o CR^b ;

W^3 es N o CR^c ;

R^a , R^b y R^c están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$, en la que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$;

R^1 es hidrógeno o alquilo;

R^2 y R^3 están seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo e hidroxialquilo;

R^4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ and $-NR^5C(O)R^6$;

R^5 y R^6 están cada uno seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo; y

m es 0, 1 o 2.

En una realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en anillo A es cicloalquilo, preferentemente cicloalquilo C₃₋₆, más preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y lo más preferentemente, ciclobutilo.

5 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^c está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, arilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶ y -NR⁵C(O)R⁶, en la que el alquilo, cicloalquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo y heterociclilo; y R⁴ a R⁶ son como se ha definido en la fórmula anterior (I).

10 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^c está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y haloalquilo.

15 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, W² es CH.

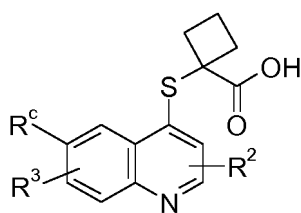
20 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹ es hidrógeno.

25 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹ es alquilo.

30 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R² es hidrógeno.

35 En otra realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R³ es hidrógeno o halógeno.

40 En otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

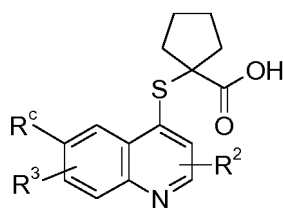


(II)

en la que:

45 R^c, R² y R³ son como se ha definido en la fórmula (I).

50 En otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (III) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



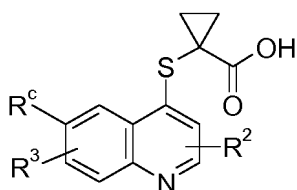
(III)

en la que:

5 R^c , R^2 y R^3 son como se ha definido en la fórmula (I).

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



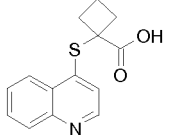
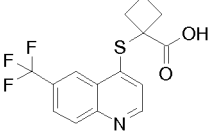
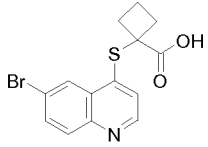
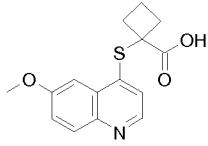
(IV)

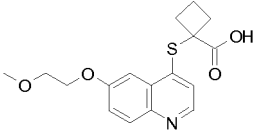
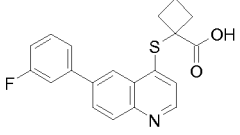
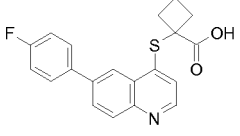
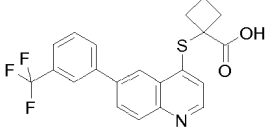
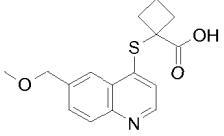
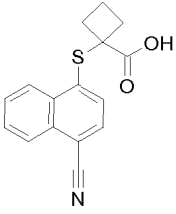
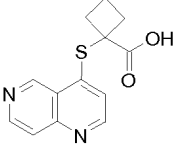
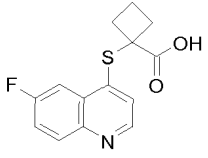
en la que:

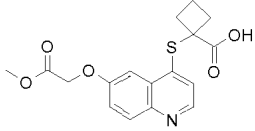
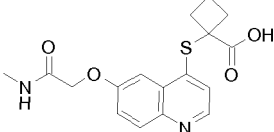
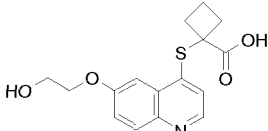
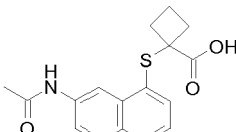
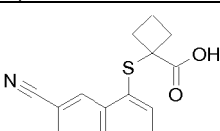
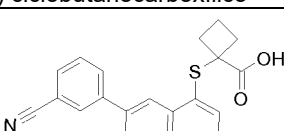
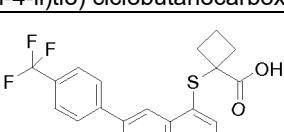
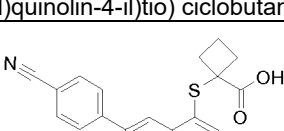
15

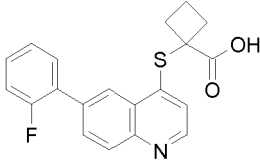
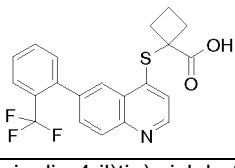
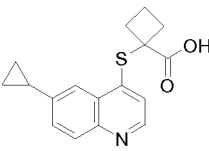
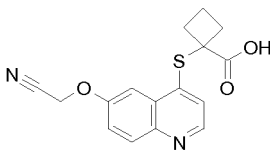
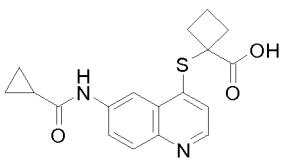
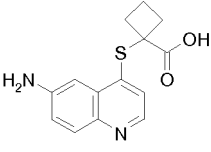
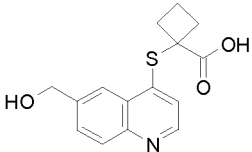
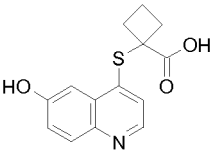
R^c , R^2 y R^3 son como se ha definido en la fórmula (I).

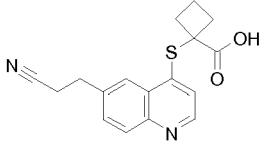
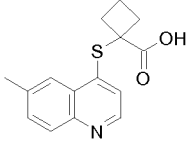
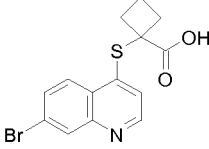
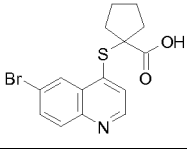
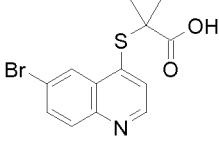
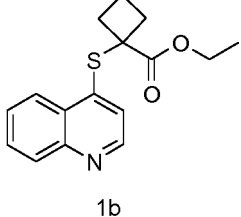
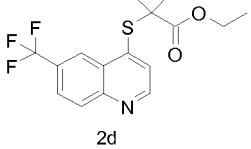
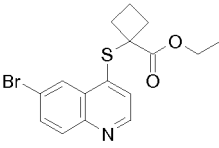
Los compuestos típicos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

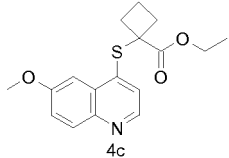
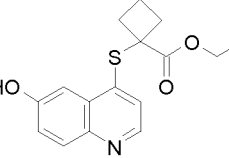
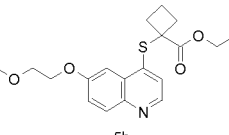
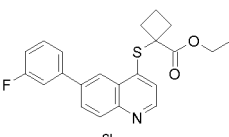
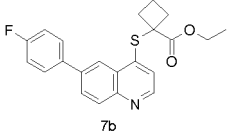
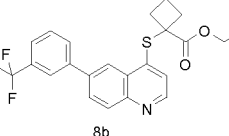
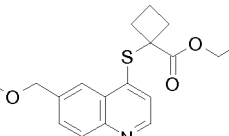
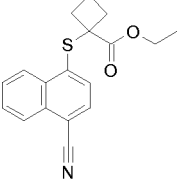
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
1	 ácido 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxílico
2	 ácido 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico
3	 ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico
4	 ácido 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico

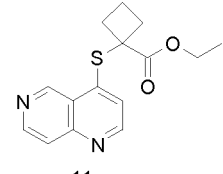
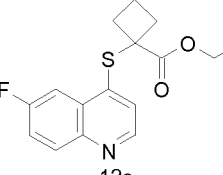
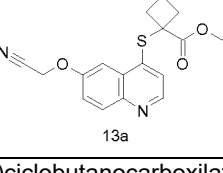
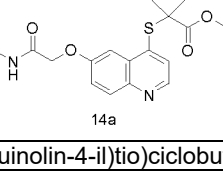
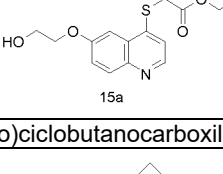
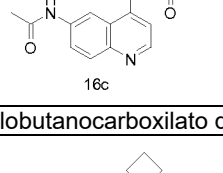
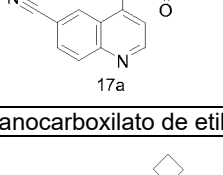
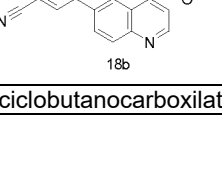
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
5	 <p>ácido 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
6	 <p>ácido 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
7	 <p>ácido 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
8	 <p>ácido 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
9	 <p>ácido 1-((6-(metoximetil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
10	 <p>ácido 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
11	 <p>ácido 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
12	 <p>ácido 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>

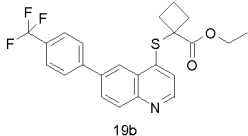
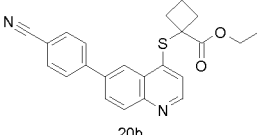
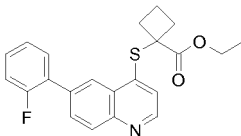
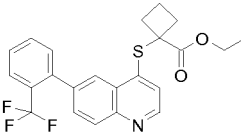
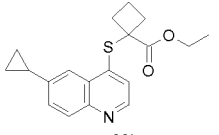
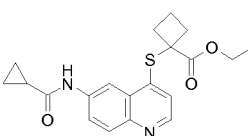
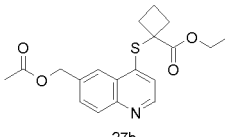
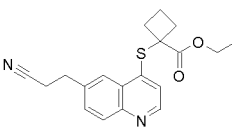
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
13	 <p>Chemical structure of 1-((6-(2-methoxy-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 2-methoxy-2-oxoethyl group (-OCH₂COCH₃).</p>
ácido 1-((6-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
14	 <p>Chemical structure of 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 2-(metilamino)-2-oxoethyl group (-OCH₂COCH₂NHCH₃).</p>
ácido 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
15	 <p>Chemical structure of 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 2-hydroxyethyl group (-OCH₂CH₂OH).</p>
ácido 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
16	 <p>Chemical structure of 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is an acetamido group (-NHCOCH₃).</p>
ácido 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
17	 <p>Chemical structure of 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a cyano group (-C≡N).</p>
ácido 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
18	 <p>Chemical structure of 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 3-cyanophenyl group (-C₆H₄-C≡N).</p>
ácido 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
19	 <p>Chemical structure of 1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 4-(trifluoromethyl)phenyl group (-C₆H₄-CF₃).</p>
ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
20	 <p>Chemical structure of 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico. It features a quinoline ring system with a sulfur atom at position 4, which is part of a cyclobutane ring. The sulfur atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH). At position 6 of the quinoline ring, there is a 4-cyanophenyl group (-C₆H₄-C≡N).</p>
ácido 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	

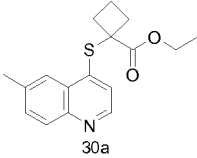
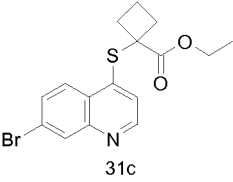
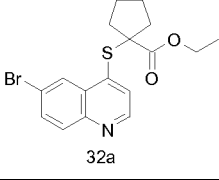
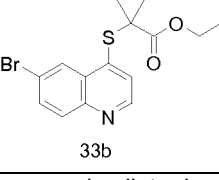
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
21	 <p>ácido 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
22	 <p>ácido 1-((6-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
23	 <p>ácido 1-((6-(ciclopropil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
24	 <p>ácido 1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
25	 <p>ácido 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
26	 <p>ácido 1-((6-aminoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
27	 <p>ácido 1-((6-(hidroximetil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>
28	 <p>ácido 1-((6-hidroxiquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico</p>

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
29	
ácido 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
30	
ácido 1-((6-metilquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
31	
ácido 1-((7-bromoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxílico	
32	
ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio) ciclopentanocarboxílico	
33	
ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio) ciclopropanocarboxílico	
1b	 <p style="text-align: center;">1b</p>
1-(quinolin-4-iltio) ciclobutanocarboxilato de etilo	
2d	 <p style="text-align: center;">2d</p>
1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxilato de etilo	
3c	 <p style="text-align: center;">3c</p>
1-((6-bromoquinolin-4-il)tio) ciclobutanocarboxilato de etilo	

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
4c	 <p style="text-align: center;">4c</p>
	1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
5a	 <p style="text-align: center;">5a</p>
	1-((6-hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
5b	 <p style="text-align: center;">5b</p>
	1-((6-(2-metoxietoxy)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
6b	 <p style="text-align: center;">6b</p>
	1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
7b	 <p style="text-align: center;">7b</p>
	1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
8b	 <p style="text-align: center;">8b</p>
	1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
9e	 <p style="text-align: center;">9e</p>
	1-((6-(metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
10b	 <p style="text-align: center;">10b</p>
	1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

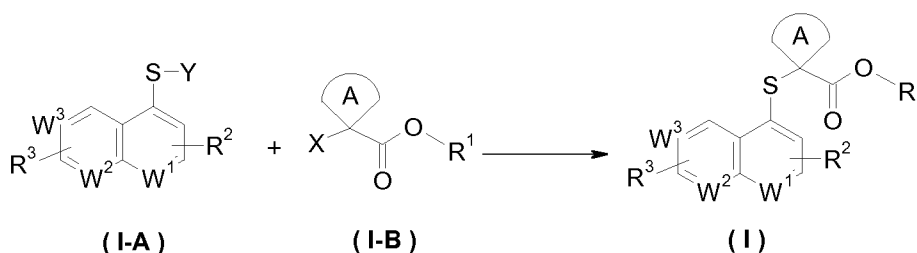
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
11c	 <p style="text-align: center;">11c</p>
	1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
12c	 <p style="text-align: center;">12c</p>
	1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
13a	 <p style="text-align: center;">13a</p>
	1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
14a	 <p style="text-align: center;">14a</p>
	1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
15a	 <p style="text-align: center;">15a</p>
	1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
16c	 <p style="text-align: center;">16c</p>
	1-((6-(acetamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
17a	 <p style="text-align: center;">17a</p>
	1-((6-(ciano)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
18b	 <p style="text-align: center;">18b</p>
	1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
19b	 <p style="text-align: center;">19b</p>
	1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
20b	 <p style="text-align: center;">20b</p>
	1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
21b	 <p style="text-align: center;">21b</p>
	1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
22b	 <p style="text-align: center;">22b</p>
	1-((6-(2-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
23b	 <p style="text-align: center;">23b</p>
	1-((6-(ciclopropil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
25b	 <p style="text-align: center;">25b</p>
	1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
27b	 <p style="text-align: center;">27b</p>
	1-((6-(acetoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
29f	 <p style="text-align: center;">29f</p>
	1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
30a	 30a 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
31c	 31c 1-((7-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo
32a	 32a 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxilato de etilo
33b	 33b 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxilato de etilo

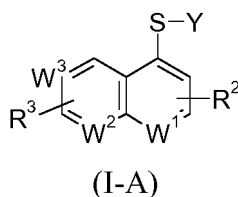
o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de:



- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (I-B) por medio de reacción de sustitución, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (I);
- 15 en la que: X es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, OMS, OTS o OTf, preferentemente halógeno; Y es un hidrógeno o un átomo de sodio; anillo A, W¹ a W³, y R¹ a R³ son como se define en la fórmula (I).

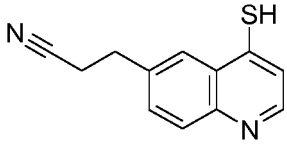
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I-A), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 Y es un átomo de hidrógeno o sodio;
 W^1 es N;
 W^2 es CR^b ;
 W^3 es N o CR^c ;
 R^b es hidrógeno;
- 10 R^2 y R^3 son cada uno, de forma independiente, hidrógeno;
 R^c es alquilo o alcoxi, en el que el alquilo o el alcoxi están cada uno sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano y $-OR^4$;
 R^4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituido, de forma
- 15 opcional, con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alcocarbonilo, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$;
 R^5 y R^6 están cada uno seleccionados, de forma independiente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcocarbonilo; y
- 20 m es 0, 1 o 2.
- 25 Los compuestos típicos de fórmula (I-A), pero sin limitarse a ellos, son los siguientes:

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
9d	<p style="text-align: center;">9d</p> <p style="text-align: center;">6-(metoximetil)quinolin-4-tiolato 9d de sodio</p>
11b	<p style="text-align: center;">11b</p> <p style="text-align: center;">1,6-naftiridin-4-tiol 11b</p>
24c	<p style="text-align: center;">24c</p> <p style="text-align: center;">2-((4-mercaptoquinolin-6-il)oxi)acetónitrilo 24c</p>

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
29e	 <p style="text-align: center;">29e</p>
	3-(4-mercaptoquinolin-6-il)propanonitrilo 29e

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica además comprende uno o más fármacos adicionales de reducción de ácido úrico seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores de
10 URAT1, inhibidores de xantina oxidasa, inhibidores de xantina deshidrogenasa y xantina oxidoreductasa, preferentemente alopurinol, febuxostat o FYX-051.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
15 o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para la inhibición de URAT1.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
20 o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
25 o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades caracterizadas por un nivel anormal de ácido úrico, en el que las enfermedades están seleccionadas entre el grupo que consiste en gota, ataque de gota recidivante, artritis provocada por gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las
30 articulaciones, artritis, urolitiasis, hiperparatiroidismo, soriasis, sarcoidosis e insuficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa, preferentemente gota e hiperuricemia.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
35 o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero, en el que el medicamento se combina de forma adicional con uno o más fármacos adicionales de disminución de ácido úrico seleccionados entre inhibidores de URAT1, inhibidores de xantina oxidasa, inhibidores de xantina deshidrogenasa y xantina oxido-reductasa, preferentemente alopurinol, febuxostat y FYX-051, etc.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como medicamento para inhibir la actividad de
40 URAT1.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como medicamento para disminuir los niveles de
45 ácido úrico en suero.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento o
50 prevención de enfermedades caracterizadas por un nivel anormal de ácido úrico, en el que las enfermedades están seleccionadas entre el grupo que consiste en gota, ataque de gota recidivante, artritis provocada por gota,
55

hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, soriasis, sarcoidosis e insuficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa, preferentemente gota e hiperuricemia.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como medicamento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero, en el que el medicamento además comprende uno o más fármacos adicionales de disminución de ácido úrico seleccionados entre inhibidores de URAT1, inhibidores de xantina oxidasa, inhibidores de xantina deshidrogenasa y xantina oxido-reductasa, preferentemente alopurinol, febuxostat y FYX-051, etc.

La composición farmacéutica que comprende el principio activo puede estar en forma apropiada para administración oral, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el principio activo en forma de mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser excipientes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como celulosa micro-cristalina, croscaramelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, tales como almidón, gelatina, polvinilpirrolidona o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar revestidos o no por medio de técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una liberación prolongada durante un largo período de tiempo. Por ejemplo, se puede usar un material de enmascaramiento de sabor soluble en agua, tal como hidroxipropil metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material para ampliar tiempo tal como etil celulosa o butirato y acetato de celulosa.

Las formulaciones orales se pueden presentar también como cápsulas de gelatina duras en las cuales el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma arábiga; agentes de dispersión o humectación que pueden ser una fosfatida de origen natural, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, tales como poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilenoxi etanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitoles, tales como poli(monoleato de oxietileno sorbitán), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como poli(monoleato de etileno sorbitán). Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, tales como etilparabeno o n-propilparabeno, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por medio de suspensión del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes anteriormente mencionados y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación apetecible. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos dispersables y gránulos apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporciona el principio activo en forma de mezcla con un agente de dispersión o humectación, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de humectación o dispersión apropiados y los agentes de suspensión se ejemplifican por medio de los ya mencionados con anterioridad. También se pueden presentar excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar por medio de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales

como monoletato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como poli(monoletato de etileno sorbitán). Las emulsiones pueden contener agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propileno glicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente colorante y un antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de disoluciones acuosas inyectables. Entre los vehículos aceptables y disolventes que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina, a continuación se introduce la disolución oleosa en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las disoluciones inyectables o microemulsiones se pueden introducir por medio de una corriente sanguínea de individuo mediante inyección intravenosa rápida local. Alternativamente, puede resultar ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal forma que se mantenga una concentración circulante constante del compuesto de la invención. Con el fin de mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS. TM modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones oleosas o acuosas inyectables estériles para administración subcutánea o intramuscular. Las suspensiones se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de los agentes de humectación o dispersión apropiados anteriormente mencionados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol. Además, se puede emplear convencionalmente el aceite fijo y estéril como disolvente o medio de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier mezcla de aceite fijo para sintetizar mono- o diglicéridos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de las inyecciones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Las composiciones se pueden preparar por medio de mezcla del principio activo con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que, por tanto, se funde en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de coco, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietileno glicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietileno glicol.

Se sabe por parte de los expertos en la técnica que la dosificación de un fármaco depende de una diversidad de factores, que incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes: actividad del compuesto particular, edad del paciente, peso del paciente, salud general del paciente, comportamiento del paciente, dieta del paciente, tiempo de administración, vía de administración, tasa de eliminación, combinación de fármacos, etc. Además, el mejor tratamiento, tal como el modelo de tratamiento, la dosis diaria de un compuesto de fórmula (I) o el tipo de sal del mismo farmacéuticamente aceptables se pueden verificar por medio de programas de tratamiento tradicionales.

Descripción detallada de la invención

A menos que se afirme lo contrario, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados descritos a continuación.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye una cadena lineal C₁-C₂₀ y grupos de cadena ramificada. Preferentemente, un grupo alquilo es un alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y más preferentemente, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y lo más preferentemente, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, e isómeros de cadenas ramificadas de los mismos. Más preferentemente, un grupo alquilo es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, etc. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) puede(n) está sustituido(s) en cualquier punto de conexión disponibles, y preferentemente el(los) grupo(s) sustituyente es uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alquilsulfo, alquilamino,

halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

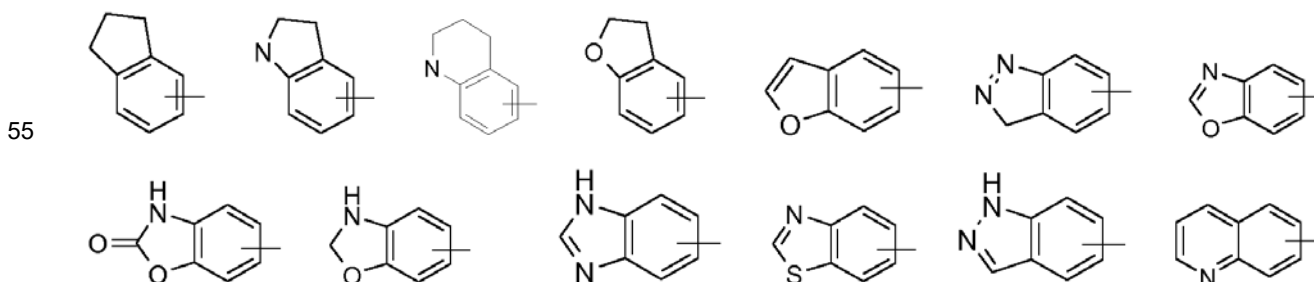
5 "Alquenilo" se refiere a un alquilo definido como anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc, preferentemente un alquenilo C₂₋₁₀, más preferentemente alquenilo C₂₋₆, y lo más preferentemente alquenilo C₂₋₄. El grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente es preferentemente uno o más grupo(s) seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

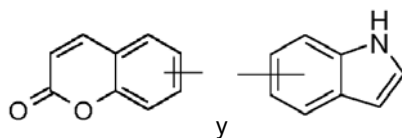
15 "Alquinilo" se refiere a un alquilo definido como anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc, preferentemente un alquinilo C₂₋₁₀, más preferentemente alquinilo C₂₋₆, y lo más preferentemente alquinilo C₂₋₄. El grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente es preferentemente uno o más grupo(s) seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

25 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, incluso más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, y lo más preferentemente ciclopropilo o ciclobutilo. Los ejemplos representativos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, etc, preferentemente ciclopropilo o ciclohexenilo. El cicloalquilo policíclico incluye un cicloalquilo que tiene un anillo espiro, anillo condensado o anillo de puente. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, preferentemente el(los) grupo(s) sustituyente es uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

35 "Heterociclilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en la que m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2) como átomos de anillo, pero excluyendo -O-O-, -O-S- o -S-S- en el anillo, siendo C el resto de átomos del anillo. Preferentemente, heterociclilo tiene de 3 a 12 átomos, de los que de 1 a 4 son heteroátomos; más preferentemente de 3 a 10 átomos; y lo más preferentemente de 5 a 6 átomos. Los ejemplos representativos de heterociclilos monocíclicos incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, sulfo-morfolinilo, homopiperazinilo, piranilo, tetrahidrofurano, etc. Heterociclilo policíclico incluye el heterociclilo que tiene un anillo espiro, anillo condensado o anillo de puente. El grupo heterociclilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, preferentemente el(los) grupo(s) sustituyente es uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

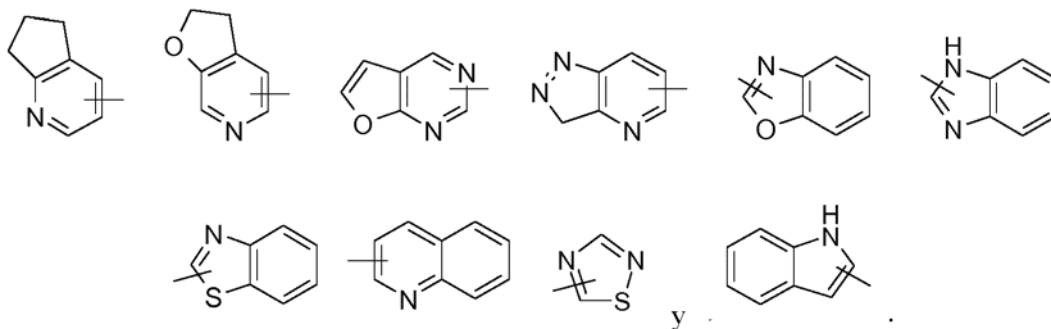
50 "Arilo" se refiere a un anillo monocíclico todo de carbono de 6 a 14 miembros o anillo condensado policíclico (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo del sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo del sistema), que tiene un sistema de electrones- π completamente conjugado. Preferentemente, un arilo es de 6 a 10 miembros, más preferentemente fenilo y naftilo, y lo más preferentemente fenilo. El arilo puede estar condensado al anillo de un heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo ligado a la estructura parental es arilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse, los grupos siguientes:





5 El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente es preferentemente uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$, en las que R^4 , R^5 , R^6 , y m son como se ha definido en la fórmula (I).

10 "Heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, y que tiene de 5 a 14 átomos de anillo. Preferentemente, un heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros, más preferentemente de 5 o 6 miembros, por ejemplo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquil pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, etc. El heteroarilo puede condensarse con el anillo de un arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo ligado a la estructura parental es heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes grupos:



20 El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente es preferentemente uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

25 "Alcoxi" se refiere a un grupo tanto $-O$ -(alquilo) y como $-O$ -(cicloalquilo sustituido), en el que alquilo y cicloalquilo son como se ha definido con anterioridad. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi y similares. El alcoxi puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más halógenos, en el que el alquilo es como se ha definido con anterioridad.

"Hidroxilo" se refiere a un grupo $-OH$.

"Hidroxilo alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo, en el que el alquilo es como se ha definido con anterioridad.

40 "Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

"Amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.

45 "Ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

"Nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

50 "Grupo oxo" se refiere a un grupo $=O$.

"Carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OH.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo) o (cicloalquilo), en el que alquilo y cicloalquilo son como se ha definido con anterioridad.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o circunstancia descrita posteriormente puede, pero no necesariamente, suceder, y la descripción incluye los casos en los que el episodio y circunstancia no sucede. Por ejemplo, "el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un alquilo" significa que un grupo alquilo puede, pero no necesariamente, estar presente, y la descripción incluye del grupo heterocíclico que está sustituido con un alquilo y el grupo heterocíclico que no está sustituido con un alquilo.

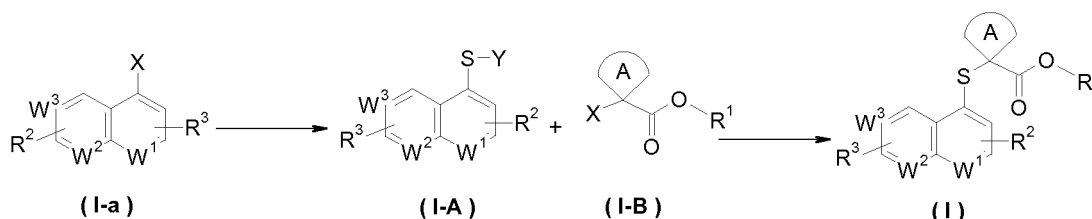
"Sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el grupo, preferentemente hasta 5, más preferentemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, cada uno de ellos sustituido de forma independiente con un número correspondiente de sustituyentes. Sobra decir que los sustituyentes existen en su única posición química posible. La persona experta en la técnica es capaz de determinar si la sustitución es posible o imposible, sin que suponga excesivos esfuerzos en cuanto a experimento o teoría. Por ejemplo, la combinación de grupo amino o hidroxilo que tiene hidrógeno libre y átomos de carbono que tiene enlaces insaturados (tales como olefínica), puede resultar inestable.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en la presente invención o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros componentes químicos tales como excipientes y vehículos fisiológicamente/farmacológicamente aceptables. La finalidad de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, lo cual conduce a la absorción del principio activo, mostrando de este modo actividad biológica.

Método de síntesis del compuesto de la presente invención

Con el fin de completar la finalidad de la invención, la presente invención aplica la siguiente solución técnica:

Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la invención, un tautómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, y una mezcla del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

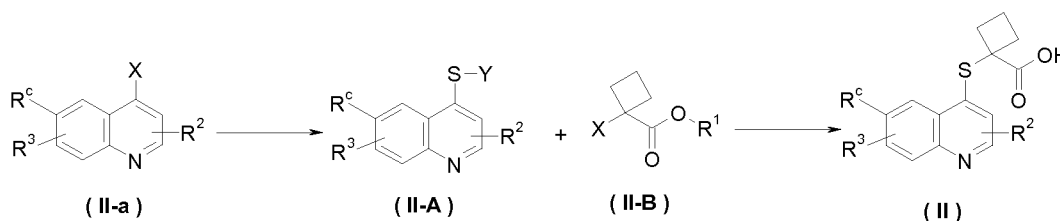


Esquema 1

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con sulfuro de sodio en un disolvente para obtener un compuesto (I-A) de anillo condensado; hacer reaccionar el compuesto del compuesto (I-A) de anillo condensado con un compuesto de fórmula (I-B) por medio de reacción de sustitución, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (I);

en el que: X es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en halógenos, OMs (metanosulfonilo), OTs (p-tosilo) y OTf (trifluorometanosulfonilo), preferentemente halógeno; Y es un átomo de hidrógeno o sodio; anillo A, W¹ a W³, R¹ a R³ son como se ha definido en la fórmula (I).

Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

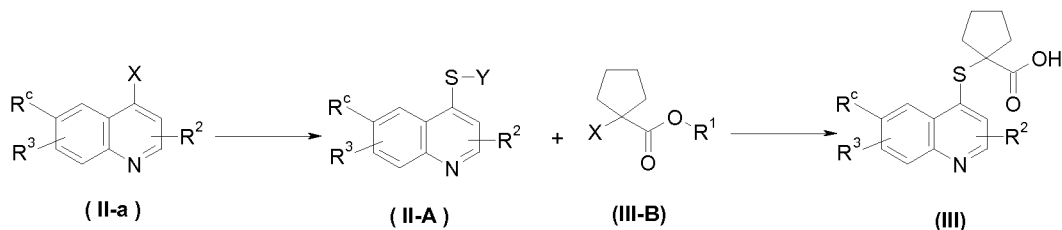


Esquema 2

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-a) con sulfuro de sodio en un disolvente para obtener un compuesto (II-A) de quinolina; hacer reaccionar el compuesto de quinolina (II-A) con un compuesto de fórmula (II-B) por medio de reacción de sustitución, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (II);

5 en el que: X es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, OMs, OTs y OTf, preferentemente halógeno; Y es un átomo de hidrógeno o sodio; R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, R^c, R² y R³ son como se ha definido en la fórmula (II).

10 Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:

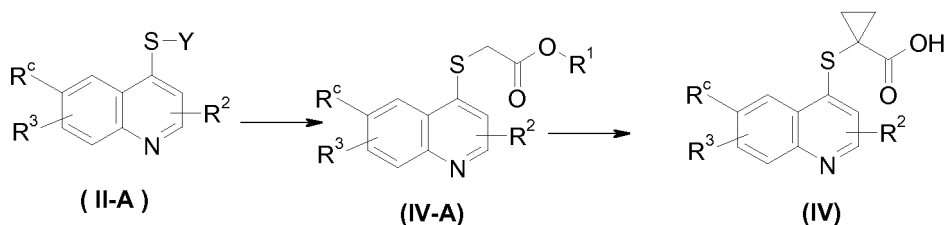


Esquema 3

15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-a) con sulfuro de sodio en un disolvente para obtener un compuesto (II-A) de quinolina; hacer reaccionar el compuesto de quinolina (II-A) con un compuesto de fórmula (III-B) por medio de reacción de sustitución, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (III);

20 en el que: X es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, OMs, OTs y OTf, preferentemente halógeno; Y es un átomo de hidrógeno o sodio; R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, R^c, R² y R³ son como se ha definido en la fórmula (III).

25 Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o mezcla del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende las etapas de:



Esquema 4

30 hacer reaccionar un compuesto de quinolina (II-A) con haloacetato por medio de reacción de sustitución, para obtener un compuesto de fórmula (IV-A); hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV-A) con dihalo-etano, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (IV);

35 en la que: Y es un átomo de hidrógeno o sodio; R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, R^c, R² y R³ son como se define en la fórmula (IV).

40 En los esquemas anteriores, se proporciona la condición alcalina por medio de un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero sin limitarse a, trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, n-butillitio, terc-butóxido de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero sin limitarse a, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidruro de sodio.

45 En los esquemas anteriores, el disolvente incluye, pero sin limitarse a, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido o éter difenílico.

Realizaciones preferidas

50 Se ilustra la invención con referencia a los siguientes ejemplos específicos. Se comprende que estos ejemplos pretenden únicamente demostrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

Los métodos experimentales de los siguientes ejemplos para los cuales se indican las condiciones específicas se llevan a cabo de acuerdo con condiciones convencionales o condiciones recomendadas por parte del fabricante de materias primas y producto. Los reactivos experimentales para los cuales no se indican fuentes específicas serán reactivos convencionales generalmente adquiridos en el mercado.

5

Ejemplos

Se identificaron estructuras de compuestos por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (MS). Se determinó RMN por medio de una máquina Bruker AVANCE-400. Los disolventes fueron sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d₆), cloroformo deuterado (CDCl₃) y metanol deuterado (CD₃OD), con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se proporcionan los desplazamientos químicos (δ) en 10⁻⁶ (ppm).

10

Se determinó MS por medio de un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (ESI) (fabricante: Thermo: tipo: Finningan, LCQ advantage MAX).

15

Se determinó la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en un espectrómetro de cromatografía de líquidos de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 150x4,6 mm) y un espectrómetro de cromatografía de líquidos de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gemini C18 150x4,6 mm).

20

Se determinaron la tasa media de inhibición de quinasa e IC₅₀ por medio de NovoStar ELISA (BMG Co., Alemania).

Se usó cromatografía de gel de sílice en capa fina (TLC) Yantai Huanghai HSGF254 o placa de gel de sílice Qingdao GF254. Las dimensiones de las placas usadas en TLC fueron 0,15 mm a 0,2 mm, y la dimensión de las placas usadas en la purificación de producto fueron de 0,4 mm a 0,5 mm.

25

Generalmente, la cromatografía en columna usó gel de sílice de malla metálica Yantai Huanghai 200 a 300 como portador.

Se pueden preparar los materiales de partida conocidos de la invención por medio de métodos de síntesis convencionales en la técnica anterior, o se pueden adquirir en ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., o Dari Chemical Company, etc.

30

A menos que se afirme lo contrario, se colocaron las siguientes reacciones en atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón.

35

La expresión "atmósfera de argón" o "atmósfera de nitrógeno" significa un matraz de reacción equipado con un globo de nitrógeno o argón de 1 l.

40

La expresión "atmósfera de hidrógeno" significa un matraz de reacción equipado con un globo de hidrógeno de 1 l.

Se llevaron a cabo las reacciones de hidrogenación presurizadas con un espectrómetro de hidrogenación Parr 3916EKX y un generador de hidrógeno QL-500 o un espectrómetro de hidrogenación HC2-SS.

En las reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción se sometió a vacío de forma general y se llenó con hidrógeno, repitiéndose la operación anterior tres veces.

45

A menos que se especifique lo contrario, la disolución usada en los ejemplos hace referencia a una disolución acuosa.

A menos que se especifique lo contrario, la temperatura de reacción de los ejemplos fue temperatura ambiente.

50

Temperatura ambiente fue la temperatura de reacción más apropiada, y el intervalo de temperatura ambiente fue de 20 °C a 30 °C.

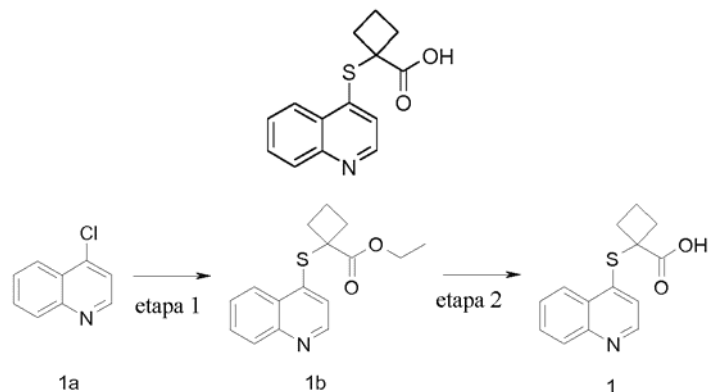
Se controló el proceso de reacción por medio de cromatografía en capa fina (TLC), y el sistema de desarrollo de disolvente incluyó: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona. La relación de volumen de disolvente se ajustó de acuerdo con la polaridad de los compuestos.

El sistema de elución para la purificación de los compuestos por medio de cromatografía en columna y cromatografía en capa fina incluyó: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de n-hexano y acetona, D: n-hexano, E: acetato de etilo. Se ajustó el volumen de disolvente de acuerdo con la polaridad de los compuestos, y en ocasiones también se añadió una pequeña parte de reactivo alcalino tal como reactivo de ácido o trietilamina.

60

65

Ejemplo 1

Ácido 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

Se añadieron 4-cloroquinolina **1a** (300 mg, 1,83 mmol) y sulfuro de sodio (143 mg, 1,83 mmol) a 4 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 horas. Se controló el proceso de reacción por medio de TLC hasta completar la reacción y se obtuvo una disolución en DMF de 4-quinolil tiol de sodio, y se usó directamente en la siguiente etapa. Se añadió directamente 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (154 mg, 0,72 mmol) a la disolución en DMF preparada de 4-quinolil tiol de sodio. Se calentó la disolución de reacción a 70 °C y se agitó durante 16 horas hasta que TLC mostró terminación de la reacción. Se añadieron 100 ml de salmuera saturada, y se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo (100 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxilato de etilo **1b**, que se usó directamente en la etapa siguiente.

15

20

MS m/z (ESI): 288,1 [M+1]

Etapa 2

25

Ácido 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvió 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxilato de etilo **1b** (172 mg, 0,6 mmol) en 8 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (96 mg, 2,4 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 50 °C y se agitó durante 4 horas. Se evaporó la disolución de reacción a presión reducida para retirar el metanol. Se lavó la fase acuosa con éter dietílico (4 ml x 1), se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 1, se lavó con éter dietílico, seguido de la adición de disolución de carbonato de sodio saturada para ajustar el pH a 4. Se formaron precipitados y se filtró. Se secó la torta filtrante para obtener el compuesto del título ácido 1-(quinolin-4-iltio)ciclobutanocarboxílico **1** (110 mg, un sólido amarillo claro), rendimiento: 71 %.

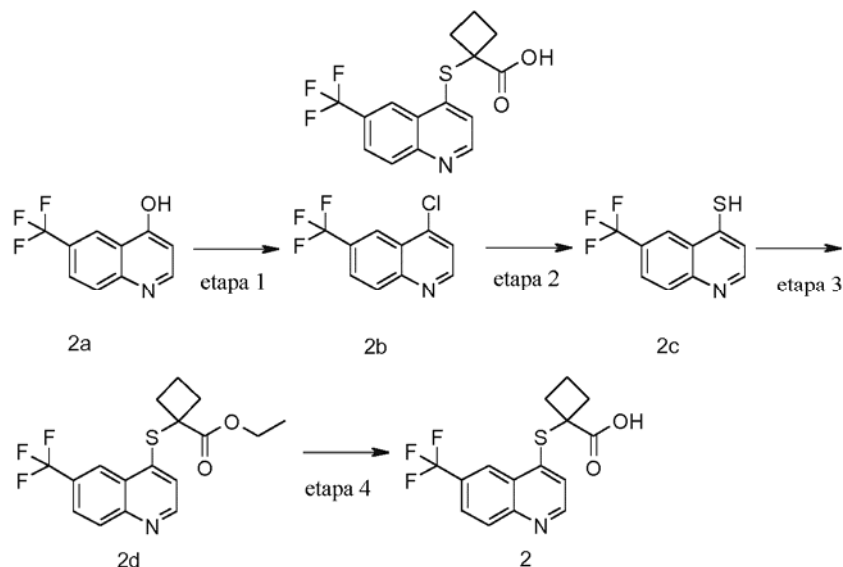
30

35

MS m/z (ESI): 260,1 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,92 (dt, *J*=12,8, 9,2 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

4-cloro-6-(trifluorometil)quinolina

10

Se añadió 6-(trifluorometil)quinolin-4-ol **2a** (50 mg, 0,2 mmol, preparado por medio del método bien conocido descrito en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15(4), 1015-1018" a oxiclورو de fósforo (108 mg, 0,7 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación se añadió gota a gota una disolución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 4-cloro-6-(trifluorometil)quinolina **2b** (60 mg, aceite incoloro), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 2

20

6-(trifluorometil)quinolin-4-tiol

Se añadieron 4-cloro-6-(trifluorometil)quinolina **2b** (50 mg, 0,2 mmol) y sulfuro de sodio (51 mg, 0,6 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6, a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 6-(trifluorometil)quinolin-4-tiol **2c** (40 mg, un sólido amarillo), rendimiento: 81 %.

25

30

MS m/z (ESI): 230,1 [M+1]

Etapa 3

1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 6-(trifluorometil)quinolin-4-tiol **2c** (40 mg, 0,17 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (43 mg, 0,21 mmol) y carbonato de cesio (171 mg, 0,52 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de agua al residuo, se agitó de manera uniforme, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **2d** (10 mg, aceite amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

MS m/z (ESI): 356,1 [M+1]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J=4,77\text{Hz}$, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,78\text{Hz}$, 1H), 7,83-7,95 (m, 1H), 7,21 (d, $J=5,02\text{Hz}$, 1H), 4,17 (q, $J=7,11\text{Hz}$, 2H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,41-2,54 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,01-2,19 (m, 1H), 1,17 (t, $J=7,15\text{Hz}$, 3H).

5 Etapa 4

Ácido 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

10 Se disolvió 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **2d** (160 mg, 0,45 mmol) en 6 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (54 mg, 21,35 mmol). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de agua al residuo, se agitó de manera uniforme, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6, a continuación se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con un sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **2** (10 mg, en forma de sólido amarillo claro), rendimiento: 6,8 %.

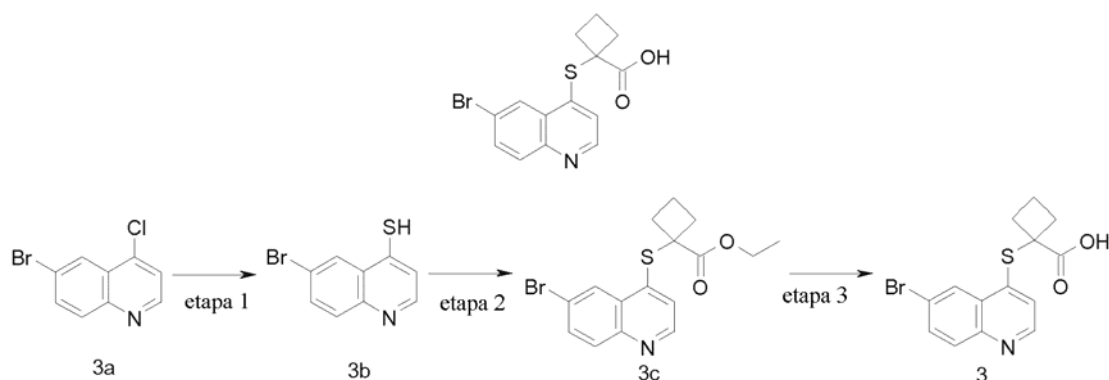
MS m/z (ESI): 328,2 [M+1]

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,22-2,24 (m, 1H), 2,02-2,04 (m, 1H)

Ejemplo 3

Ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

25



Etapa 1

30 6-bromoquinolin-4-tiol

35 Se añadieron 6-bromo-4-cloroquinolina **3a** (260 mg, 1,1 mmol, preparado por medio del método bien conocido descrito en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574" y sulfuro de sodio (100 mg, 1,3 mmol) a 4 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 6-bromoquinolin-4-tiol **3b** (257 mg, aceite amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

Etapa 2

1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

45 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 6-bromoquinolin-4-tiol **3b** (257 mg, 1,1 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (266 mg, 1,3 mmol) y carbonato de cesio (371 mg, 1,1 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se lavó la torta filtrante con acetato de etilo (10 ml x 3). Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (300 mg, un aceite marrón), rendimiento: 77 %.

50

MS m/z (ESI): 368,2 [M+1]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J=4,77\text{Hz}$, 1H), 8,31 (d, $J=2,13\text{Hz}$, 1H), 7,94 (d, $J=8,91\text{Hz}$, 1H), 7,78 (dd, $J=9,03, 2,13\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J=4,89\text{Hz}$, 1H), 4,16 (q, $J=7,15\text{Hz}$, 2H), 2,86-3,04 (m, 2H), 2,39-2,51 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,16 (t, $J=7,09\text{Hz}$, 3H)

5 Etapa 3

Ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

10 Se disolvieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato **3c** (100 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (23 mg, 0,55 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:VV = 4:1:1). Tras agitar durante 3 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción gota a gota para ajustar el pH a 5-6. Se separó la disolución de reacción, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución de cloruro de sodio saturada (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con un sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **3** (20 mg, un sólido blanco), rendimiento: 22 %.

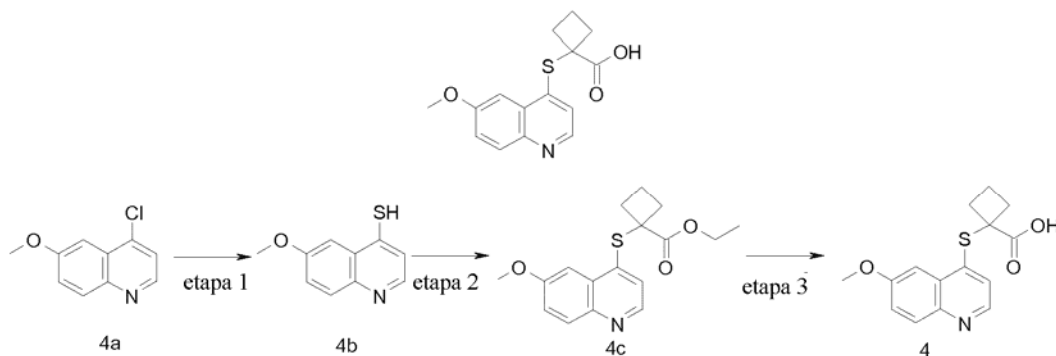
MS m/z (ESI): 338,0 [M+1]

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 8,75-8,79 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H)

20

Ejemplo 4

Ácido 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



25

Etapa 1

6-metoxiquinolin-4-tiol

30

Se añadieron 4-cloro-6-metoxiquinolina **4a** (590 mg, 3,1 mmol, preparada por medio de un método divulgado en la solicitud de patente "WO2003087098") y sulfuro de sodio (713 mg, 9,3 mmol) a 4 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadieron 5 ml de metanol al residuo, se agitó de manera uniforme, seguido de la adición de borohidruro de sodio (59 mg, 1,5 mmol). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, y se concentró a presión reducida. Se añadieron 10 ml de agua al residuo, se agitó de manera uniforme, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 6-metoxiquinolin-4-tiol **4b** (477 mg, un sólido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

35

MS m/z (ESI): 192,2 [M+1]

Etapa 2

45 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 6-metoxiquinolin-4-tiol **4b** (477 mg, 2,5 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (620 mg, 2,9 mmol) y carbonato de cesio (326 mg, 7,5 mmol) a 10 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio

50

anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo para obtener el compuesto del título 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **4c** (620 mg, un sólido marrón), rendimiento: 78 %.
MS m/z (ESI): 318,2 [M+1]

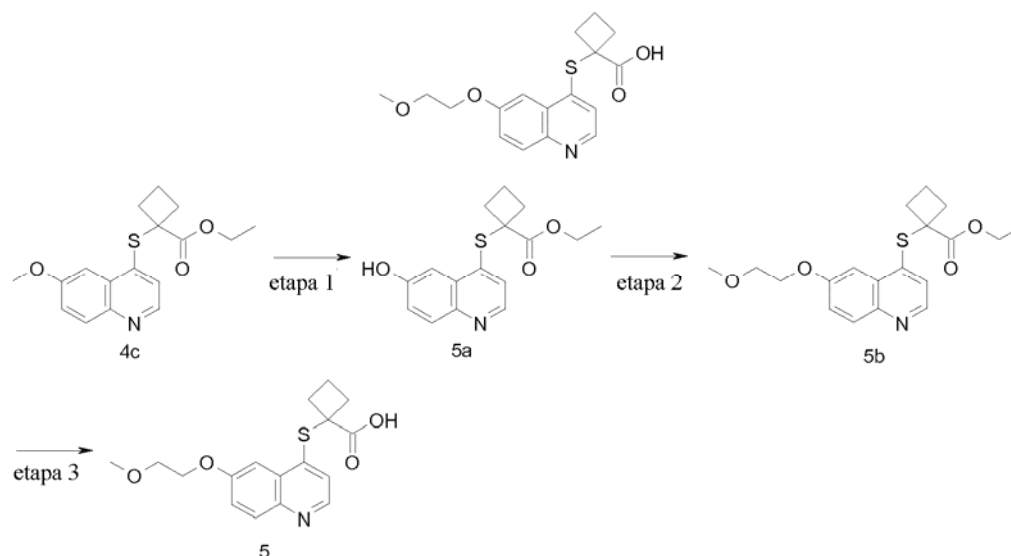
5 Etapa 3

Ácido 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvieron 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **4c** (50 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de sodio (19 mg, 0,47 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:VV = 4:1:1) y se agitó durante 6 horas. Se evaporó la disolución de reacción a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano, se añadió ácido clorhídrico 3 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución de cloruro de sodio saturada (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **4** (10 mg, un sólido amarillo), rendimiento: 22 %.
MS m/z (ESI): 290,2 [M+1]
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H)

20 Ejemplo 5

Ácido 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



25

Etapa 1

1-((6-hidroxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se disolvió 1-((6-metoxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **4c** (200 mg, 0,63 mmol) en 10 ml de diclorometano y se añadió una disolución de bromuro de boro (400 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (5 ml). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 2 horas. Se añadieron 30 ml de agua a la disolución de reacción, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio gota a gota para ajustar el pH a 8-9 y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-hidroxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (100 mg, un sólido marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.
MS m/z (ESI): 304,2 [M+1]

40 Etapa 2

1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 1-((6-hidroxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (50 mg, 0,17 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (28 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 50 ml de agua

a la disolución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5b** (40 mg, un aceite marrón), rendimiento: 67 %.

5 MS m/z (ESI): 362,2 [M+1]

Etapa 3

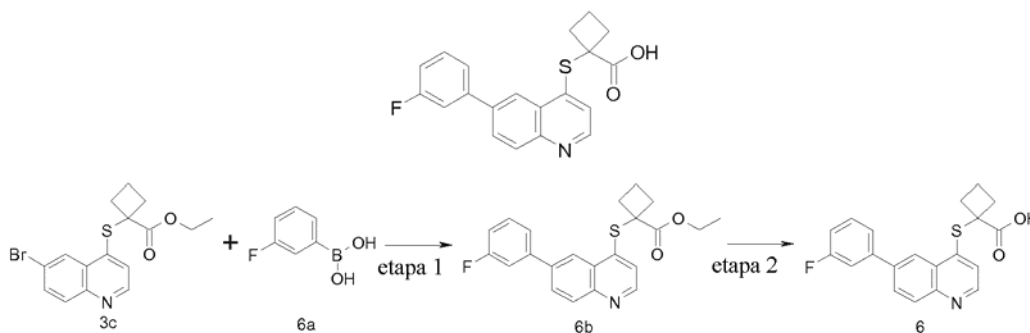
Ácido 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

10 Se disolvieron 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5b** (40 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de sodio (11 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1) y se agitó durante 3 horas. Se añadieron 10 ml de agua a la disolución de reacción y se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2 M gota a gota a la fase acuosa para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con n-butanol (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **5** (3 mg, un sólido blanco), rendimiento: 8,1 %.

15 MS m/z (ESI): 334,3 [M+1]
 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,96-3,02 (m, 2H), 2,30-2,46 (m, 3H), 2,07-2,16 (m, 1H)

Ejemplo 6

Ácido 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



Etapa 1

1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

30 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-fluorofenil)borónico **6a** (46 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 16 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **6b** (85 mg, un aceite negro), rendimiento: 89 %.

40 MS m/z (ESI): 382,0 [M+1]

Etapa 2

ácido 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

45 Se disolvieron 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **6b** (85 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (20 mg, 0,48 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para

50

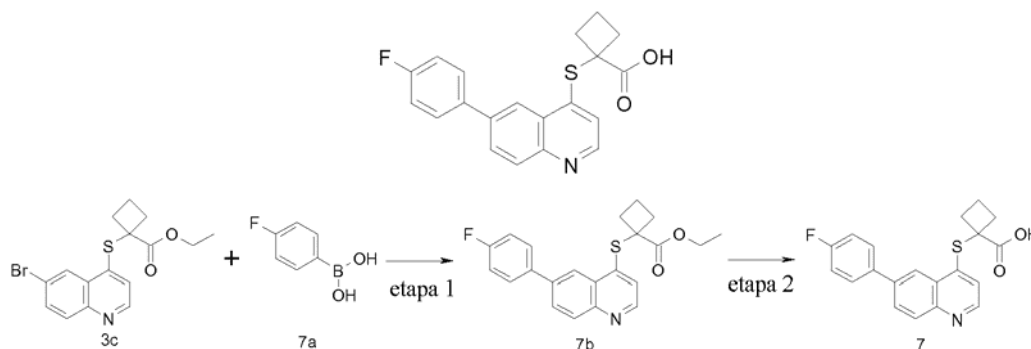
obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(3-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **6** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 13 %.

MS m/z (ESI): 352,2 [M-1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H), 8,22-8,26 (m, 1H), 8,0-8,10 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,24-7,32 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 2H), 2,03-2,21 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H)

Ejemplo 7

Ácido 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



Etapa 1

15 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico **7a** (46 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 16 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **7b** (90 mg, un aceite negro), rendimiento: 87 %.

MS m/z (ESI): 382,0 [M+1]

Etapa 2

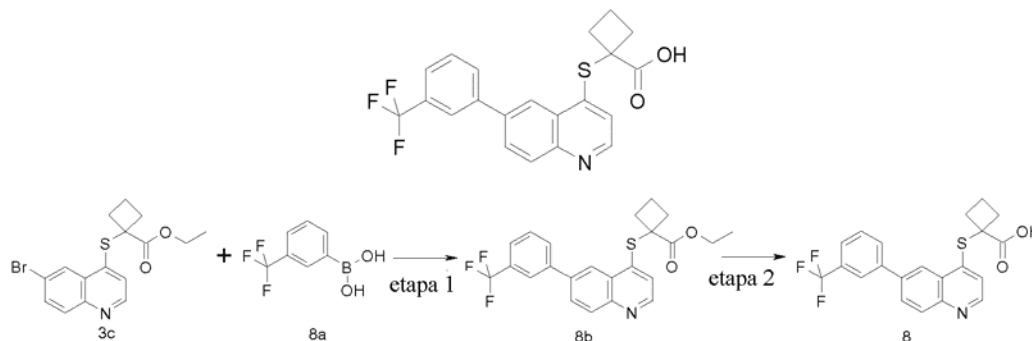
30 ácido 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvieron 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **7b** (90 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (20 mg, 0,48 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(4-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **7** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 12 %.

MS m/z (ESI): 354,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,89-2,0 (m, 1H)

Ejemplo 8

Ácido 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (150 mg, 0,41 mmol), ácido (3-trifluorometil)fenil)borónico **8a** (93 mg, 0,49 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (30 mg, 0,04 mmol) y carbonato de sodio (65 mg, 0,62 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 16 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **8b** (150 mg, un aceite marrón), rendimiento: 85 %.

MS m/z (ESI): 423,3 [M+1]

Etapa 2

ácido 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

25

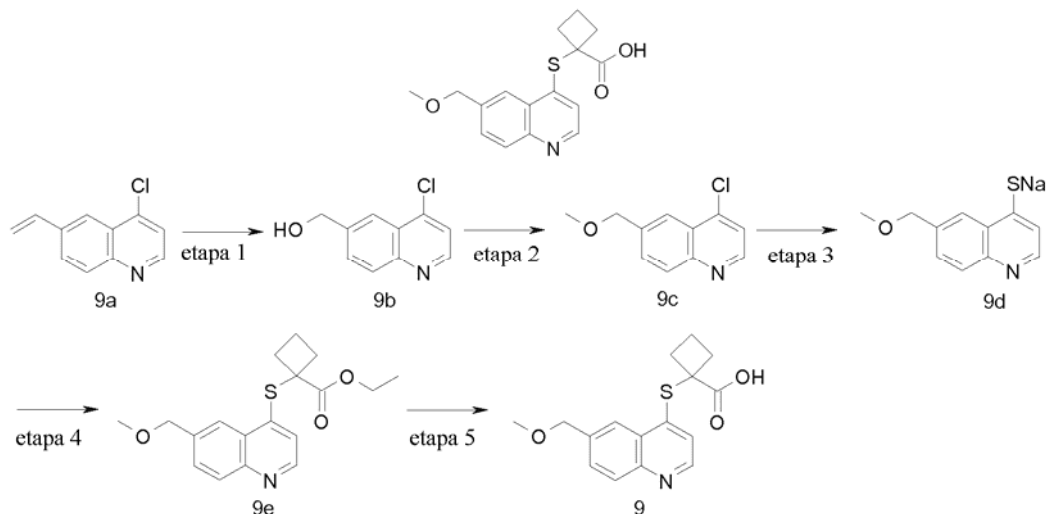
Se disolvieron 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **8b** (150 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de sodio (28 mg, 0,70 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahydrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **8** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 7 %.

MS m/z (ESI): 404,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,09 (s, 1H), 8,78-8,86 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H), 8,22-8,31 (m, 1H), 8,08-8,18 (m, 3H), 7,75-7,87 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H)

35

Ejemplo 9

Ácido 1-((6-(metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

(4-cloroquinolin-6-il)metanol

10

Se añadieron 4-cloro-6-vinilquinolina **9a** (300 mg, 1,6 mmol, preparada por medio de un método divulgado en la solicitud de patente "WO2006132739") en 40 ml de una mezcla de metanol y diclorometano (V:V = 1:3). Se purgó la disolución de reacción con ozono tres veces y se agitó durante 3 horas en un baño de hielo seco-acetona (-78 °C). Tras la sustitución de aire, se agitó la disolución de reacción durante 0,5 horas, seguido de la adición de borohidruro de sodio (240 mg, 6,4 mmol). Se retiró el baño de hielo seco-acetona, y se calentó la disolución de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. Se añadieron 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción, se dejó reposar y se separó, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (4-cloroquinolin-6-il)metanol **9b** (200 mg, sólido blanco), rendimiento: 67 %.

15

20

MS m/z (ESI): 194,1 [M+1]

Etapa 2

25

4-cloro-6-(metoximetil)quinolina

Se disolvió (4-cloroquinolin-6-il)metanol **9b** (100 mg, 0,52 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano en un baño de hielo (0 °C), se añadió hidruro de sodio (19 mg, 0,78 mmol), y se agitó la disolución de reacción durante 10 minutos, seguido de la adición de yodometano (221 mg, 1,56 mmol). Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo, y se calentó lentamente la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml x 3), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 4-cloro-6-(metoximetil)quinolina **9c** (108 mg, sólido blanco), que se usó directamente en la siguiente etapa.

30

35

MS m/z (ESI): 208,1 [M+1]

Etapa 3

40

6-(metoximetil)quinolin-4-tiolato de sodio

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 4-cloro-6-(metoximetil)quinolina **9c** (108 mg, 0,52 mmol) y sulfuro de sodio (48 mg, 0,62 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción de 6-(metoximetil)quinolin-4-tiolato de sodio **9d** en DMF se usó directamente en la siguiente etapa.

45

MS m/z (ESI): 306,1 [M+1]

Etapa 4

1-((6-metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

5 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (128 mg, 0,62 mmol) a la mezcla de 6-(metoximetil)quinolin-4-tiolato de sodio **9d** (118 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida, que se preparó en la etapa 3. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C, se agitó durante 4 horas y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **9e** (172 mg, sólido marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 MS m/z (ESI): 332,1 [M+1]

Etapa 5

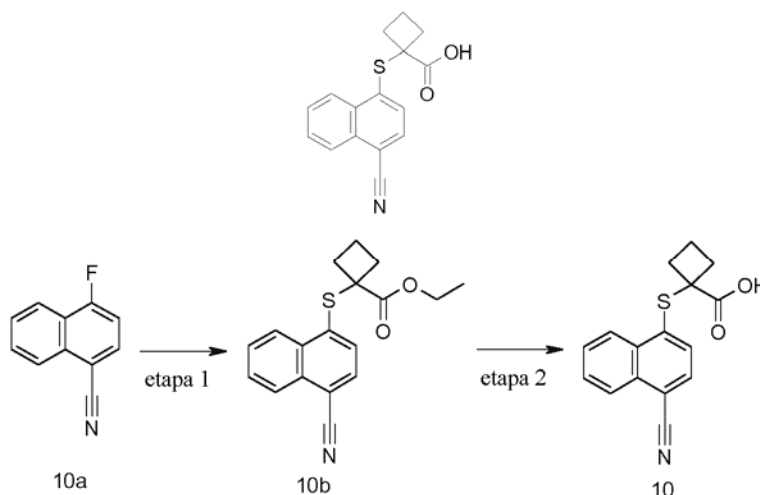
Ácido 1-((6-metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

15 Se disolvieron 1-((6-(metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **9e** (172 mg, 0,52 mmol) e hidruro de litio monohidratado (87 mg, 2,08 mmol) en 4 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, y se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-metoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **9** (3 mg, sólido blanco), el rendimiento de las cuatro etapas: 2 %.

20 MS m/z (ESI): 304,2 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H), 7,55-7,70 (d, 1H), 7,28-7,34 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,01-3,16 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H)

Ejemplo 10

Ácido 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxílico



30

Etapa 1

1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

35 Se añadieron 4-fluoro-1-naftonitrilo **10a** (60 mg, 0,35 mmol) y sulfuro de sodio (30 mg, 0,38 mmol) a 0,8 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Se controló el proceso de reacción por medio de LC-MS tras completar la reacción, y se obtuvo una disolución en DMF de 4-cianonaftalen-tiolato de sodio, y se usó directamente en la siguiente etapa. Se añadió directamente 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (60 mg, 0,32 mmol) a la disolución preparada en DMF de 4-cianonaftalen-tiolato. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C, y se controló el proceso de reacción por medio de LC-MS tras completar la reacción. Se añadieron 20 ml de agua a la disolución de reacción y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. Se separó la fase orgánica, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **10b** (127 mg, sólido marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.

40 MS m/z (ESI): 312,1 [M+1]

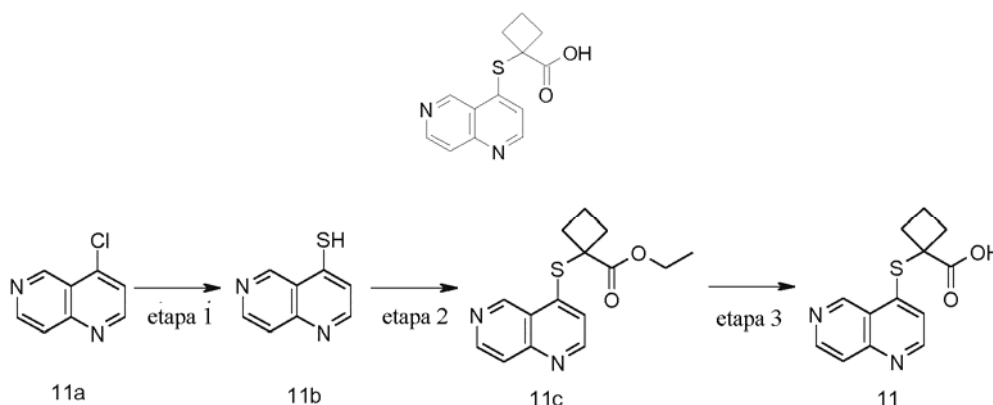
45

Etapa 2

Ácido 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxílico

- 5 Se disolvieron 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **10b** (127 mg, 0,41 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (69 mg, 1,64 mmol) en 1,5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 2:1) y se agitó la disolución de reacción durante 3 horas. Se controló el proceso de reacción por medio de LC-MS tras completar la reacción. Se evaporó la disolución de reacción a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano, y se añadieron 10 ml de agua. Se lavó la fase acuosa con éter dietílico, se añadió ácido clorhídrico diluido 1 M gota a gota para ajustar el pH a 2, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. Se separó la fase orgánica, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de emulsión A para obtener el compuesto del título ácido 1-((4-cianonaftalen-1-il)tio)ciclobutanocarboxílico **10** (5 mg, sólido amarillo claro), el rendimiento de las dos etapas: 4 %.
- 10 MS m/z (ESI): 282,1 [M-1]
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,72 (dt, J=23,9, 7,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,54-2,30 (m, 3H), 2,16-2,00 (m, 1H)

Ejemplo 11

20 Ácido 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

25 1,6-naftiridin-4-tiol

- Se disolvió 4-cloro-1,6-naftiridina **11a** (60 mg, 0,36 mmol, preparada por medio de un método divulgado en la solicitud de patente "WO2008124083") en 2 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de sulfuro de sodio (30 mg, 0,40 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 70 °C y se agitó durante 5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadieron 5 ml de metanol al residuo, se agitó de manera uniforme, seguido de la adición de borohidruro de sodio (12 mg, 0,3 mmol). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, y se concentró a presión reducida. Se añadieron 10 ml de agua al residuo, se agitó de manera uniforme, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1,6-naftiridin-4-tiol **11b** (58 mg, un aceite amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 30 MS m/z (ESI): 161,1 [M-1]

40 Etapa 2

1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

- Bajo atmósfera de argón, se disolvió 1,6-naftiridin-4-tiol **11b** (58 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (98 mg, 0,47 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 70 °C y se agitó durante 16 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la disolución de reacción, se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **11c** (50 mg, un sólido marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 45 MS m/z (ESI): 289,2 [M+1]

Etapa 3

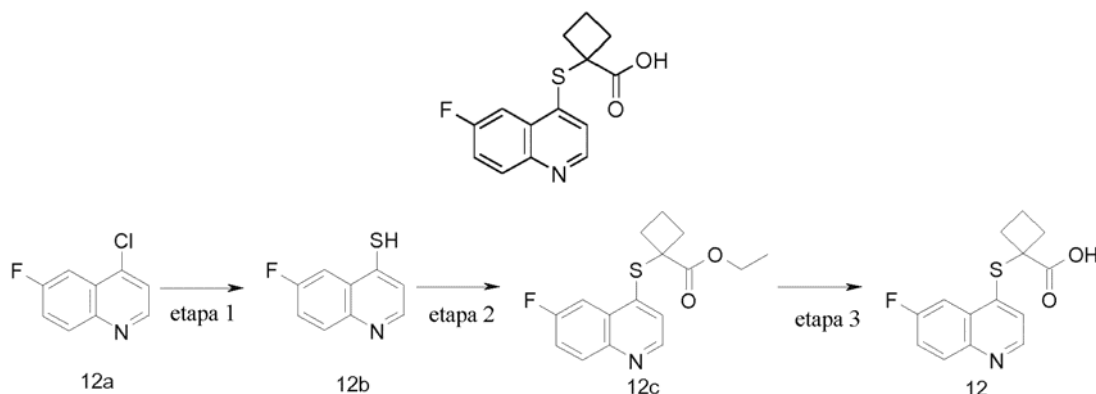
Ácido 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5 Se disolvieron 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato **11c** (50 mg, 0,17 mmol) en 4 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (28 mg, 0,68 mmol). Tras completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se agitó durante 16 horas. Se evaporó la disolución de reacción a presión reducida para retirar el metanol, se añadieron 10 ml de agua, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 4, y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, se lavó el residuo con 1 ml de una mezcla de metanol y agua (V:V = 1:1) para obtener el compuesto del título ácido 1-((1,6-naftiridin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **11** (8 mg, un sólido marrón), rendimiento de las tres etapas: 9 %.

MS m/z (ESI): 261,1 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,28 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,91 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,04-2,83 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H)

Ejemplo 12

20 Ácido 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

25 6-fluoroquinolin-4-tiol

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 6-fluoro-4-cloroquinolina **12a** (100 mg, 0,55 mmol, preparada por medio de un método bien conocido divulgado en "Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006, 15 (3), 253-258") y sulfuro de sodio (129 mg, 1,65 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron 10 ml de agua, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 6-fluoroquinolin-4-tiol **12b** (100 mg, un sólido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

40 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 6-fluoroquinolin-4-tiol **12b** (100 mg, 0,56 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (139 mg, 0,67 mmol) y carbonato de cesio (545 mg, 1,67 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron 20 ml de agua, se agitó de manera uniforme, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **12c** (100 mg, un aceite amarillo), rendimiento: 59 %.

MS m/z (ESI): 306,1 [M+1]

Etapa 3

Ácido 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5 Se disolvieron 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **12c** (100 mg, 0,30 mmol) en hidróxido de sodio (39 mg, 0,98 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Tras agitar durante 2 horas, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron 20 ml de agua, se agitó de manera uniforme, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-fluoroquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **12** (10 mg, un sólido blanco), rendimiento: 11 %.

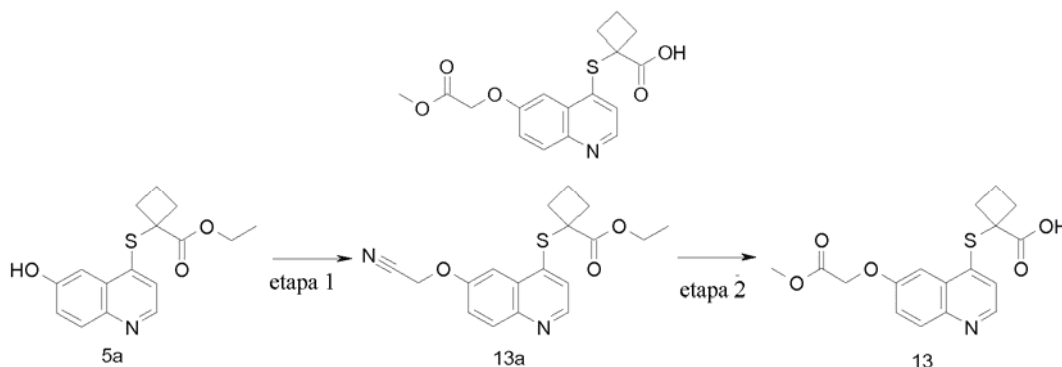
MS m/z (ESI): 278,1 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H)

Ejemplo 13

Ácido 1-((6-metoxi-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

20



Etapa 1

25 1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 1-((6-hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (50 mg, 0,17 mmol), bromoacetone nitrilo (24 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la disolución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **13a** (35 mg, aceite incoloro), rendimiento: 63 %.

35 MS m/z (ESI): 343,1 [M-1]

Etapa 2

Ácido 1-((6-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

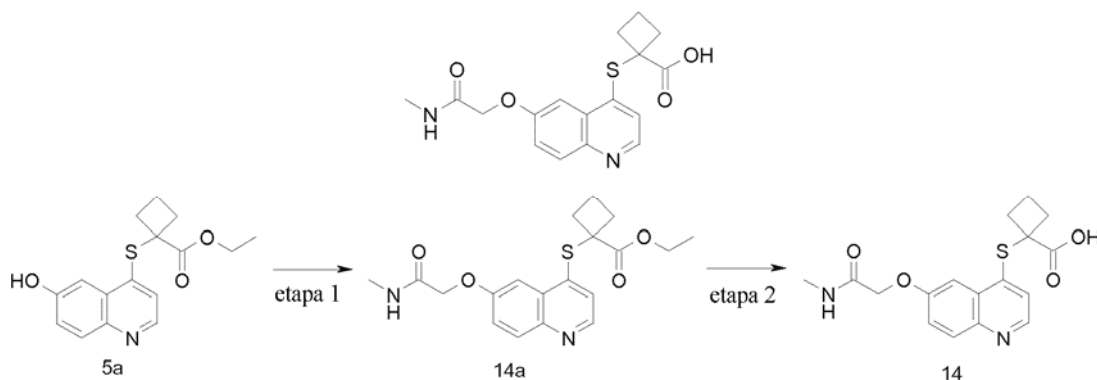
40

Se disolvió 1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **13a** (35 mg, 0,10 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (6 mg, 0,15 mmol). Se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, se evaporó a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano, se añadieron 10 ml de agua, se añadió ácido clorhídrico 2 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-metoxi-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **13** (3 mg, sólido blanquecino), rendimiento: 9 %.

50 MS m/z (ESI): 348,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H)

Ejemplo 14

Ácido 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

10 Se añadieron 1-((6-hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (50 mg, 0,17 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (50 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmol) a 4 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de la adición de 20 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **14a** (40 mg, un aceite marrón), rendimiento: 65 %.

15 MS m/z (ESI): 373,3 [M+1]

20 Etapa 2

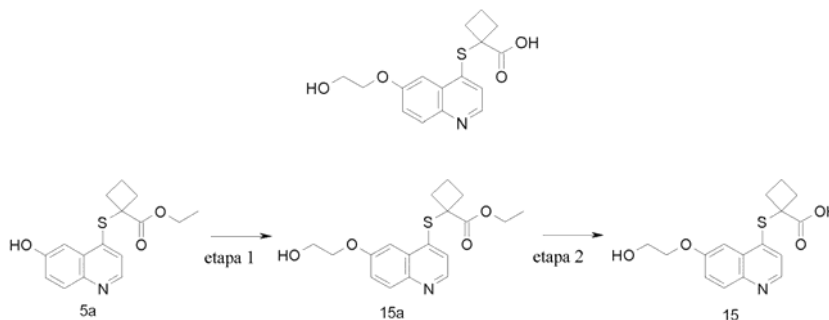
Ácido 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

25 Se disolvió 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **14a** (40 mg, 0,11 mmol) en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (11 mg, 0,27 mmol). Se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, se evaporó a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano, se añadieron 10 ml de agua, se añadió ácido clorhídrico 2 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **14** (5 mg, sólido marrón), rendimiento: 14 %.

30 MS m/z (ESI): 347,1 [M+1]

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,02-2,22 (m, 1H)

Ejemplo 15

Ácido 1-((6-(2-(hidroxi)etoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

- 5 Se añadieron 1-((6-(2-hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (50 mg, 0,17 mmol), 2-bromoetanol (25 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de la adición de 20 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **15a** (50 mg, un aceite marrón), rendimiento: 88 %.
- 10 MS m/z (ESI): 348,2 [M+1]

Etapa 2

- 15 Ácido 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

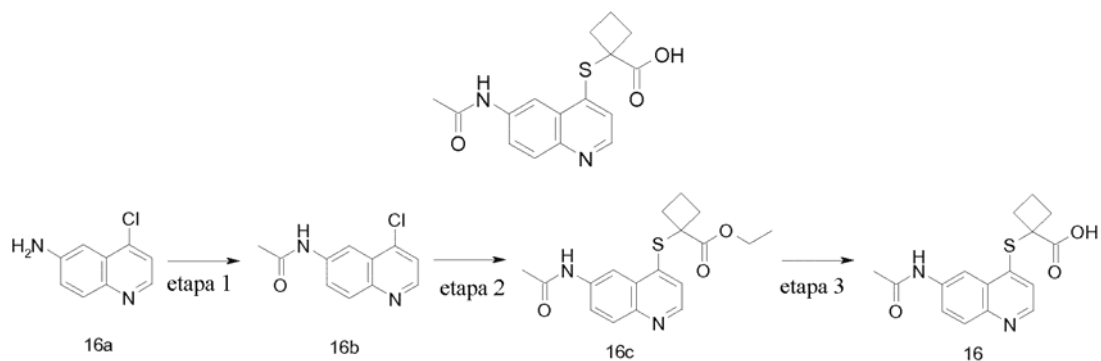
Se disolvió 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **15a** (50 mg, 0,14 mmol) en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (15 mg, 0,36 mmol). Se agitó la disolución de reacción durante 2 horas, se evaporó a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano, se añadieron 10 ml de agua, seguido de ácido clorhídrico 2 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con n-butanol (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **15** (5 mg, sólido blanco), rendimiento: 11 %.

20 MS m/z (ESI): 320,2 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H)

Ejemplo 16

30

Ácido 1-((6-(2-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



35 Etapa 1

N-(4-cloroquinolin-6-il)acetamida

- 40 Se añadieron 4-cloroquinolin-6-amina **16a** (80 mg, 0,45 mmol, preparada por medio del método bien conocido divulgado en "Chinese Chemical Letters, 2011, 22(3), 253-255", cloruro de acetilo (35 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol) a 2 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas y se añadieron 10 ml de agua para inactivar la reacción. Se separó la fase acuosa, se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título N-(4-cloroquinolin-6-il)acetamida **16b** (80 mg, un sólido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

- 50 1-((6-(2-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se disolvió N-(4-cloroquinolin-6-il)acetamida **16b** (112 mg, 0,51 mmol) y sulfuro de sodio (48 mg, 0,61 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (126 mg, 0,61 mmol) y carbonato de cesio (497 mg, 1,53 mmol) a la disolución de reacción. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se lavó el filtrado con diclorometano (10 ml x 2). Se concentró el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **16c** (45 mg, sólido amarillo), rendimiento: 26 %.

MS m/z (ESI): 345,3 [M+1]

Etapa 3

ácido 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

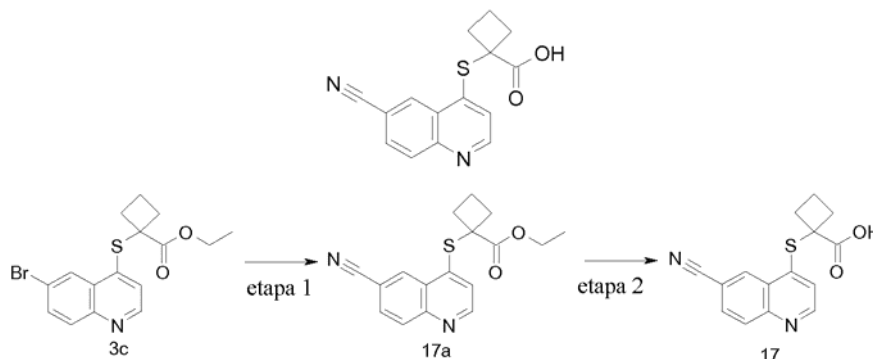
Se disolvió 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **16c** (45 mg, 0,13 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:V:V = 4:1:1), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (11 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, se añadieron 10 ml de diclorometano, y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-acetamidoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **16** (8 mg, sólido blanco), rendimiento: 20 %.

MS m/z (ESI): 315,2 [M-1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,55-8,61 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H)

Ejemplo 17

Ácido 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



Etapa 1

1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se disolvió 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de cianuro cuproso (24 mg, 0,27 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 130 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se lavó la torta filtrante con diclorometano (10 ml x 2). Se concentró el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **17a** (80 mg, aceite amarillo), rendimiento: 94 %.

MS m/z (ESI): 313,2 [M+1]

Etapa 2

Acido 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvió 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **17a** (25 mg, 0,08 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (3 mg, 0,16 mmol) en 4 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, seguido de la adición de 10 ml de diclorometano y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con

diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-cianoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **17** (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 44 %.

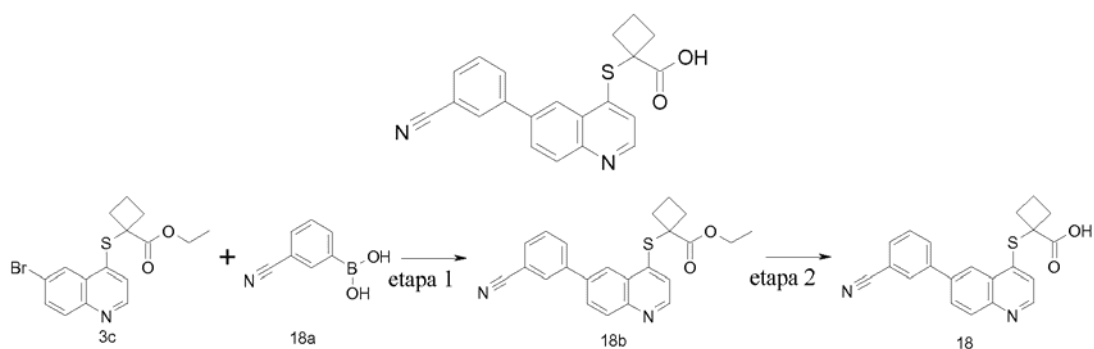
5 MS m/z (ESI): 283,2 [M-1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 8,68-8,78 (m, 1H), 8,48-8,57 (m, 1H), 7,98-8,15 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,05-2,24 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H)

Ejemplo 18

10

Ácido 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



15 Etapa 1

1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

20 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico **18a** (48 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **18b** (90 mg, un líquido marrón), rendimiento: 85 %.

25 MS m/z (ESI): 389,0 [M+1]

30 Etapa 2

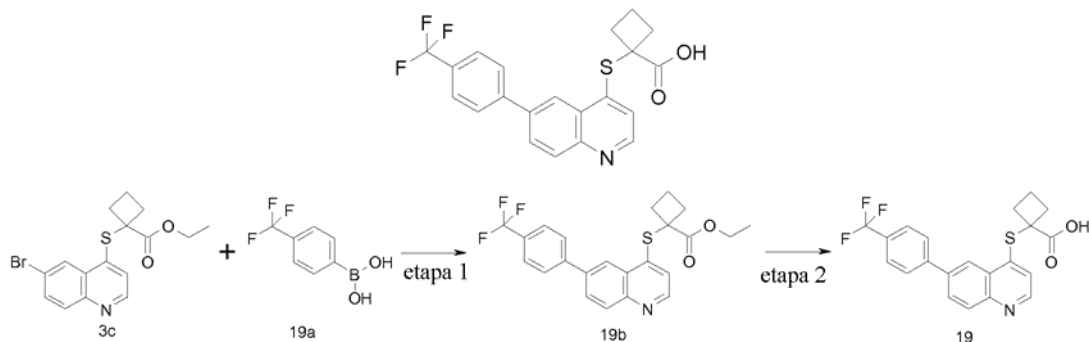
ácido 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

35 Se disolvieron 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **18b** (90 mg, 0,23 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (19 mg, 0,46 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(3-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **18** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 12 %.

40 MS m/z (ESI): 361,1 [M+1]

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,59-8,64 (m, 1H), 8,27-8,34 (m, 2H), 8,10-8,19 (m, 2H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H)

Ejemplo 19

Ácido 1-((6-(4-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-trifluorometil)fenilborónico **19a** (62 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(4-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **19b** (90 mg, un líquido marrón) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 432,0 [M+1]

20

Etapa 2

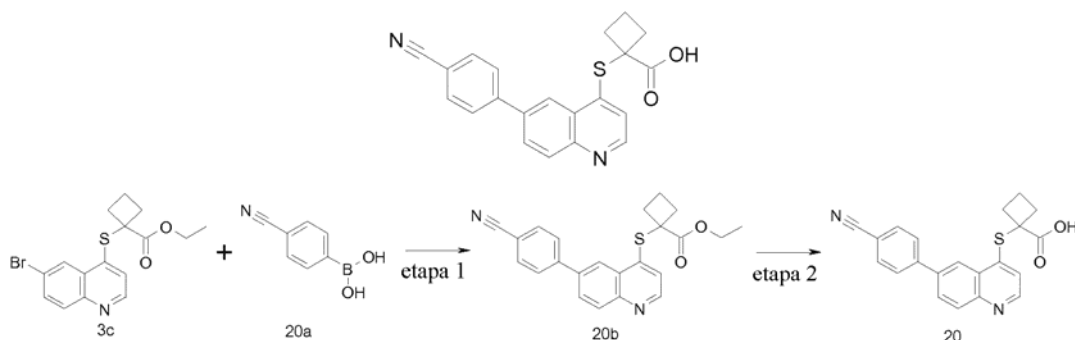
ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

25

Se disolvieron 1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **19b** (90 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de sodio (17 mg, 0,42 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **19** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 12 %. MS m/z (ESI): 404,3 [M+1] ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,74-8,82 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,12-8,23 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 2H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H)

35

Ejemplo 20

Ácido 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

10

Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico **20a** (48 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2

15

horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **20b** (90 mg, un líquido marrón), rendimiento: 85 %.

20

Etapa 2

ácido 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

25

Se disolvieron 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **20b** (90 mg, 0,23 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (19 mg, 0,46 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(4-cianofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **20** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 12 %.

30

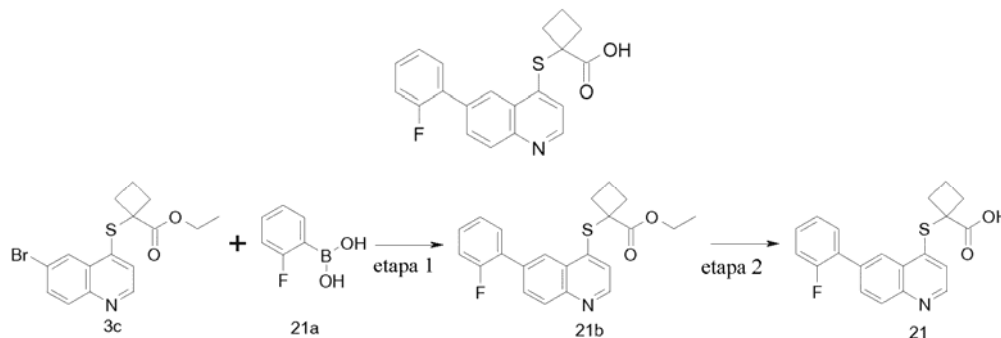
MS m/z (ESI): 361,2 [M+1]

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,81-8,90 (m, 1H), 8,36-8,41 (m, 1H), 8,24-8,30 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,97-8,12 (m, 4H), 7,27-7,35 (m, 1H), 2,90-3,04 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 2,21-2,34 (m, 1H), 2,0-2,13 (m, 1H)

40

Ejemplo 21

Ácido 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

5 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-fluorofenil)borónico **21a** (46 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 2,5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **21b** (80 mg, un líquido marrón), rendimiento: 77 %.

15 MS m/z (ESI): 382,3 [M+1]

Etapa 2

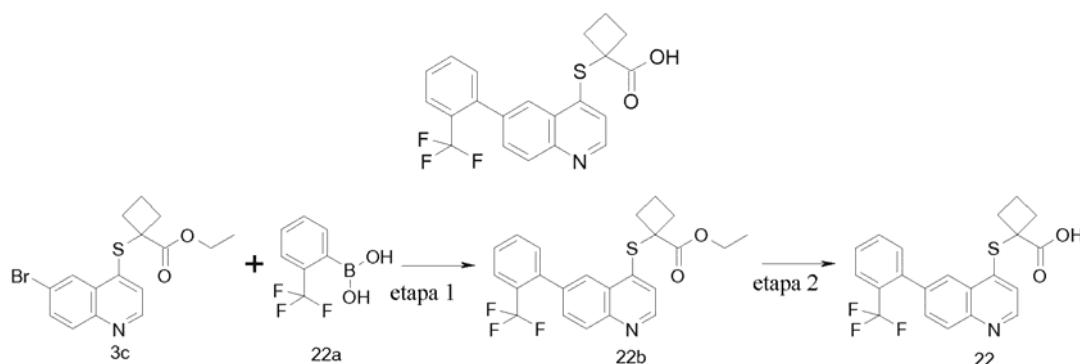
ácido 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

20 Se disolvieron 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **21b** (80 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de sodio (17 mg, 0,42 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-fluorofenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **21** (10 mg, sólido amarillo), rendimiento: 14 %.

25 MS m/z (ESI): 354,3 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,78-8,86 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H), 8,13-8,20 (m, 1H), 8,01-8,10 (m, 1H), 7,66-7,76 (m, 1H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 2,88-3,02 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H)

Ejemplo 22

35 Ácido 1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinoliin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Etapa 1

1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

40 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (100 mg, 0,27 mmol), ácido (3-trifluorometil)fenil)borónico **22a** (62 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (20 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) a 2,5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **22b** (90 mg, un líquido negro), rendimiento: 76 %.

50 MS m/z (ESI): 432,3 [M+1]

Etapa 2

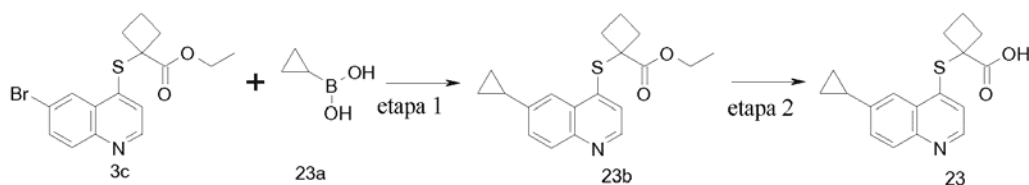
ácido 1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

- 5 Se disolvieron 1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **22b** (90 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (18 mg, 0,42 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-trifluorometil)fenil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **22** (10 mg, sólido amarillo claro), rendimiento: 12 %.
- 10 MS m/z (ESI): 404,3 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,0-2,17 (m, 3H), 1,82-1,94 (m, 1H)
- 15

Ejemplo 23

Ácido 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

20



Etapa 1

25 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

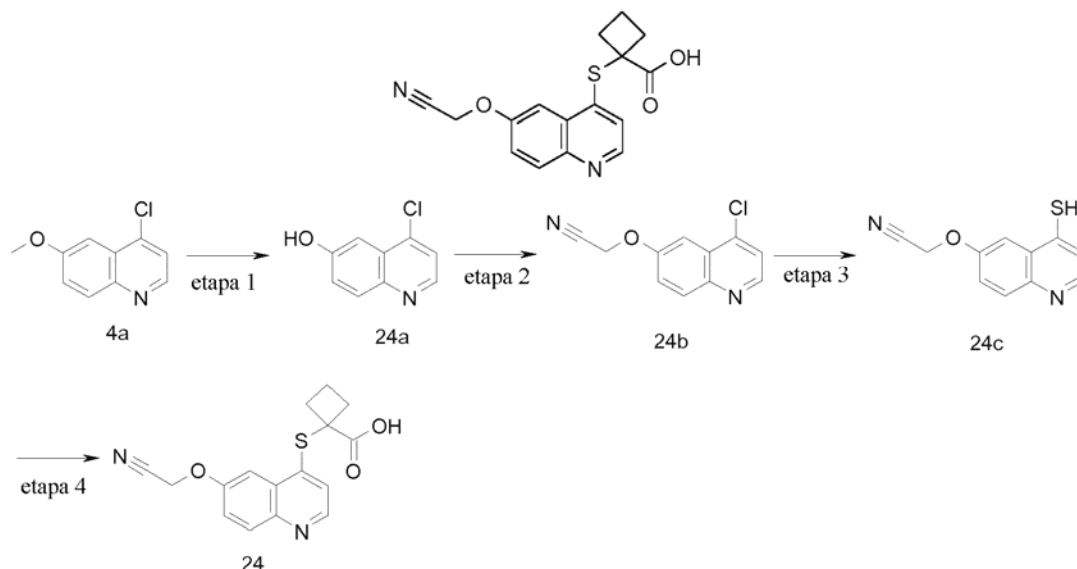
- Bajo atmósfera de argón, se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (248 mg, 0,68 mmol), ácido ciclopropilborónico **23a** (174 mg, 2,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (50 mg, 0,07 mmol) y carbonato de sodio (108 mg, 1,02 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 17 horas. Se filtró la disolución de reacción y se añadieron 10 ml de agua al filtrado, se agitó de manera uniforme y se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **23b** (180 mg, un aceite negro), rendimiento: 81 %.
- 30 MS m/z (ESI): 328,3 [M+1]
- 35

Etapa 2

40 ácido 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

- Se disolvieron 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **23b** (180 mg, 0,55 mmol) e hidróxido de sodio (44 mg, 1,10 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-ciclopropilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **23** (20 mg, sólido blanco), rendimiento: 12 %.
- 45 MS m/z (ESI): 300,3 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 8,80-8,90 (m, 1H), 7,97-8,08 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,21-2,34 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 2H), 0,84-0,95 (m, 2H)
- 50

Ejemplo 24

Ácido 1-((6-(cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

4-cloroquinolin-6-ol

10

Se disolvió 4-cloro-6-metoxiquinolina **4a** (500 mg, 2,5 mmol), en 10 ml de diclorometano, y se añadió gota a gota ácido yodhídrico (45 %, 5 ml. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 100 °C y se agitó durante 5 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la disolución de reacción y se separó la fase orgánica. Se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio, gota a gota, a la fase acuosa para ajustar el pH a 8-9, y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 4-cloroquinolin-6-ol **24a** (300 mg, un sólido blanco), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

MS m/z (ESI): 328,3 [M+1]

20

Etapa 2

2-((4-cloroquinolin-6-il)oxi)acetonitrilo

25

Se disolvió 4-cloroquinolin-6-ol **24a** (300 mg, 1,7 mmol), en 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de bromoacetonitrilo (240 mg, 2,0 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2,5 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 2-((4-cloroquinolin-6-ilo)oxi)acetonitrilo **24b** (300 mg, un sólido blanquecino), rendimiento: 81 %.

30

MS m/z (ESI): 219,1 [M+1]

35

Etapa 3

2-((4-mercaptoquinolin-6-il)oxi)acetonitrilo

40

Se disolvió 2-((4-cloroquinolin-6-il)oxi)acetonitrilo **24b** (250 mg, 1,15 mmol), en 3 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de sulfuro de sodio (90 mg, 1,15 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 110 °C y se agitó durante 3 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron 10 ml de agua, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 2-((4-mercaptoquinolin-6-il)oxi)acetonitrilo **24c** (248 mg, un aceite marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.

45

MS m/z (ESI): 217,0 [M+1]

Etapa 4

5 ácido 1-((6-cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvió 2-((4-mercaptoquinolin-6-il)oxi)acetonitrilo **24c** (248 mg, 1,15 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de ácido 1-bromociclobutanocarboxílico (249 mg, 1,38 mmol) y trietilamina (292 mg, 2,89 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadieron 10 ml de agua a la disolución de reacción y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). Se añadió ácido clorhídrico 2 M gota a gota a la fase acuosa para ajustar el pH a 3-4 y se extrajo con n-butanol (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con el sistema de elución A para obtener el compuesto bruto. Se separó el compuesto bruto por medio de HPLC para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-cianometoxi)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **24** (10 mg, sólido blanquecino), siendo el rendimiento de las dos etapas: 3 %.

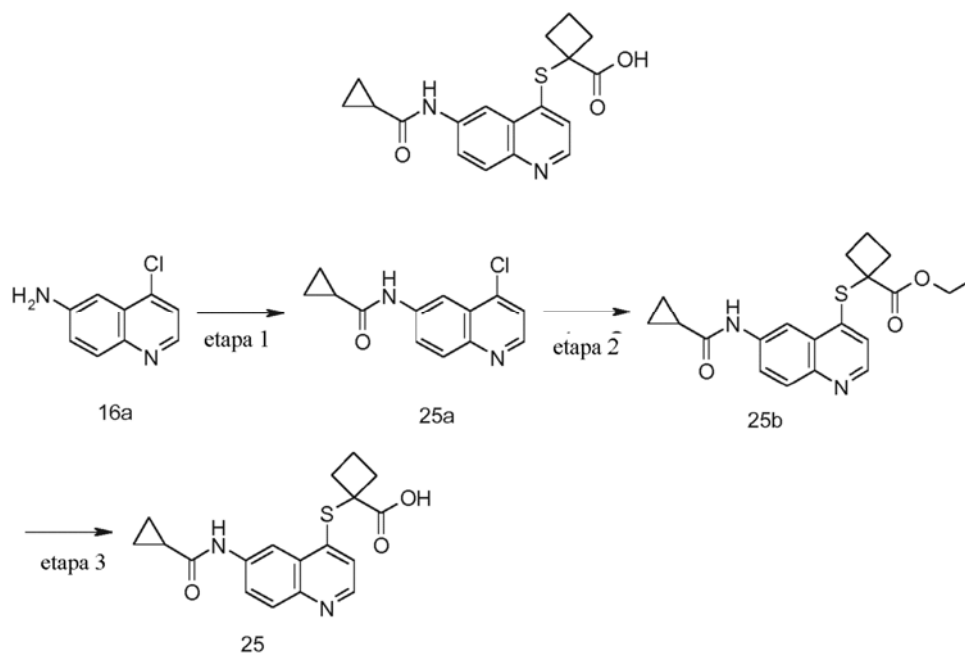
MS m/z (ESI): 313,1 [M-1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 3H), 2,05-2,08 (m, 1H)

20

Ejemplo 25

Ácido 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



25

Etapa 1

N-(4-cloroquinolin-6-il)ciclopropanocarboxamida

30

Se añadieron 4-cloroquinolin-6-amina **16a** (500 mg, 2,8 mmol), cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (293 mg, 2,8 mmol) y trietilamina (566 mg, 5,6 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas y se añadieron 10 ml de agua para inactivar la reacción. Se separó la fase acuosa, se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título N-(4-cloroquinolin-6-il)ciclopropanocarboxamida **25a** (350 mg, un sólido amarillo), rendimiento: 51 %.

35

MS m/z (ESI): 247,2 [M+1]

40

Etapa 2

1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

- 5 Bajo atmósfera de argón, se disolvieron N-(4-cloroquinolin-6-il)ciclopropanocarboxamida **25a** (350 mg, 1,4 mmol) y sulfuro de sodio (133 mg, 1,7 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (352 mg, 1,7 mmol) y carbonato de cesio (1,38 mg, 4,3 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 3 horas. Se filtró la disolución de reacción y se lavó la torta filtrante con diclorometano (10 ml x 2). Se concentró el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **25b** (95 mg, sólido amarillo), rendimiento: 18 %.
- 10 MS m/z (ESI): 371,1 [M+1]

15 Etapa 3

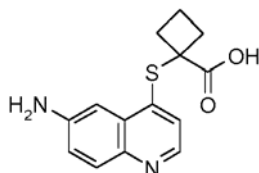
ácido 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

- 20 Se disolvió 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **25b** (95 mg, 0,26 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:V:V = 4:1:1), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (22 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, se añadieron 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **25** (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 11 %.
- 25 MS m/z (ESI): 343,4 [M+1]
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,60-8,65 (m, 1H), 8,52-8,59 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 4H), 1,86-2,0 (m, 1H), 0,78-0,92 (m, 4H)
- 30

Ejemplo 26

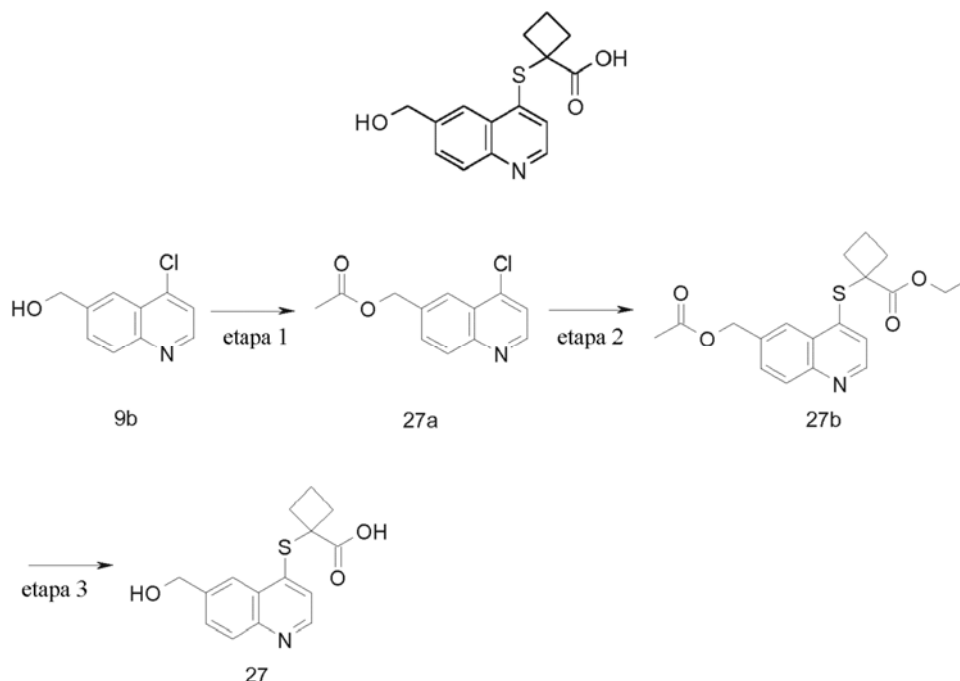
Ácido 1-((6-aminoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

35



- 40 Se disolvió ácido 1-((6-(ciclopropanocarboxamido)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **25** (5 mg, 0,014 mmol) en 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1), seguido de la adición de 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado 3 M. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 90 °C y se agitó durante 16 horas. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se lavó el residuo con éter dietílico (10 ml x 2) para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-aminoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **26** (15 mg, sólido color caqui), rendimiento: 3 %.
- 45 MS m/z (ESI): 275,1 [M+1]
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 8,62-8,67 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,87-3,0 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H)

Ejemplo 27

Ácido 1-((6-(hidroximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5

Etapa 1

acetato de (4-cloroquinolin-6-il)metilo

10

En un baño con hielo, se disolvió (4-cloroquinolin-6-il)metanol **9b** (60 mg, 0,31 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano, seguido de la adición de cloruro de acetilo (37 mg, 0,47 mmol). Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo. Se calentó la disolución de reacción a temperatura ambiente de forma natural y se agitó durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml x 2) y disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml x 2) de forma sucesiva, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto acetato de (4-cloroquinolin-6-il)metilo **27a** (73 mg, sólido blanco), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

MS m/z (ESI): 236,1 [M+1]

20

Etapa 2

1-((6-(acetoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

25

Bajo atmósfera de argón, se disolvieron acetato de (4-cloroquinolin-6-il)metilo **27a** (73 mg, 0,31 mmol) y sulfuro de sodio (24 mg, 0,31 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (77 mg, 0,37 mmol) a la disolución de reacción, a continuación se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas adicionales. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(acetoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **27b** (111 mg, sólido marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.

30

MS m/z (ESI): 360,2 [M+1]

35

Etapa 3

ácido 1-((6-(hidroximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

40

Se disolvió 1-((6-(acetoximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **27b** (111 mg, 0,31 mmol) en 4 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (52 mg, 1,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota

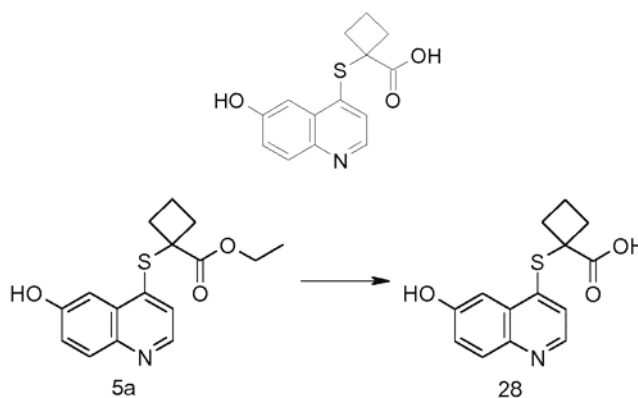
para ajustar el pH a 5-6. Se concentró la disolución resultante a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(hidroximetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **27** (15 mg, sólido amarillo), rendimiento: 17 %.

MS m/z (ESI): 290,2 [M+1]

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 7,56-7,65 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H)

Ejemplo 28

10 Ácido 1-((6-(hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

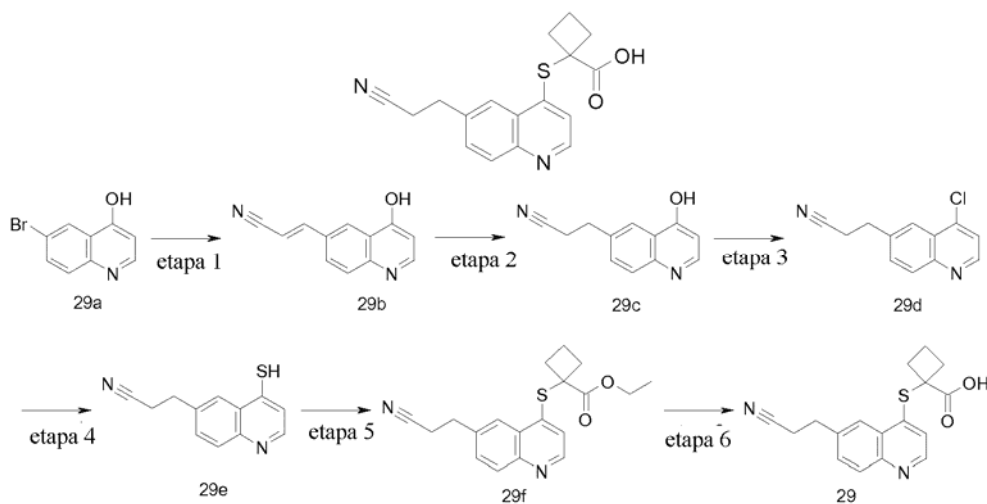


15 Se disolvió 1-((6-(hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **5a** (50 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (V:V = 4:1), seguido de la adición de 1 ml de una disolución saturada de hidróxido de sodio. Se agitó la reacción durante 2 horas, a continuación se añadieron 20 ml de agua, se lavó con acetato de etilo, se añadió ácido clorhídrico 2 M gota a gota para ajustar la fase acuosa a pH 5-6, y se extrajo con n-butanol (15 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-

20 (hidroxiquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **28** (8 mg, sólido amarillo), rendimiento: 18 %.
MS m/z (ESI): 274,1 [M-1]
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H)

25 Ejemplo 29

Ácido 1-((6-(2-cianoetil)quinoliin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



Etapa 1

(E)-3-(4-hidroxiquinolin-6-il)acrilonitrilo

5 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 6-bromoquinolin-4-ol **29a** (4,2 g, 18,9 mmol), acrilonitrilo (1,5 g, 28,3 mmol), trietilamina (3,8 g, 37,7 mmol), trifenilfosfina (3,7 g, 14,2 mmol) y acetato de paladio (420 mg, 1,89 mmol) a 10 ml de N,N-dimetilformamida de forma sucesiva. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 140 °C y se agitó durante 3 horas, a continuación se añadieron 30 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánica, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (E)-3-(4-hidroxiquinolin-6-il)acrilonitrilo **29b** (1,5 g, sólido blanquecino), rendimiento: 41 %.

10 MS m/z (ESI): 195,0 [M-1]

15 Etapa 2

2-((4-hidroxiquinolin-6-il)propanonitrilo

20 Se disolvió (E)-3-(4-hidroxiquinolin-6-il)acrilonitrilo **29b** (50 mg, 0,26 mmol), en 20 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (V:V = 3:1), a continuación se añadieron trietilamina (10 mg, 0,10 mmol) y Pd/C (5 mg, 10 %) de forma sucesiva. Tras completar la adición, se purgó la disolución de reacción con hidrógeno tres veces y se agitó durante 7 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto 2-((4-hidroxiquinolin-6-il)propanonitrilo **29c** (50 mg, aceite amarillo) que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 MS m/z (ESI): 197,1 [M-1]

Etapa 3

2-((4-cloroquinolin-6-il)propanonitrilo

30 Se añadió 2-((4-hidroxiquinolin-6-il)propanonitrilo **29c** (50 mg, 0,25 mmol) a 2 ml de oxicluro de fosforo. Se calentó la disolución de reacción a 100 °C y se agitó durante 2 horas. Tras detener el calentamiento, se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua con hielo, seguido de la adición gota a gota de una disolución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7-8 y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 2-((4-cloroquinolin-6-il)propanonitrilo **29d** (40 mg, aceite marrón), rendimiento: 73 %.

35 MS m/z (ESI): 217,1 [M+1]

40 Etapa 4

3-(4-mercaptoquinolin-6-il)propanonitrilo

45 Se añadió 3-(4-cloroquinolin-6-il)propanonitrilo **29d** (40 mg, 0,19 mmol) y sulfuro de sodio (22 mg, 0,28 mmol) a 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se calentó la disolución de reacción a 100 °C y se agitó durante 3 horas, posteriormente se añadieron 10 ml de agua, seguido, seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 3-(4-mercaptoquinolin-6-il)propanonitrilo **29e** (40 mg, aceite amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

50 MS m/z (ESI): 215,1 [M+1]

Etapa 5

55 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadió 3-(4-cloroquinolin-6-il)propanonitrilo **29e** (40 mg, 0,19 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (46 mg, 0,22 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) a 4 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas, y se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de agua la disolución resultante, se agitó de manera uniforme y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **29f** (50 mg, aceite amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

60

65 MS m/z (ESI): 341,1 [M+1]

Etapa 6

Ácido 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

5 Se disolvió 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **29f** (50 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (V:V = 4:1), seguido de la adición de hidróxido de sodio (9 mg, 0,22 mmol). Se agitó la reacción durante 2 horas, a continuación se añadieron 10 ml de agua, seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con n-butanol (30 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-(2-cianoetil)quinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **29** (5 mg, sólido blanco), rendimiento: 11 %.

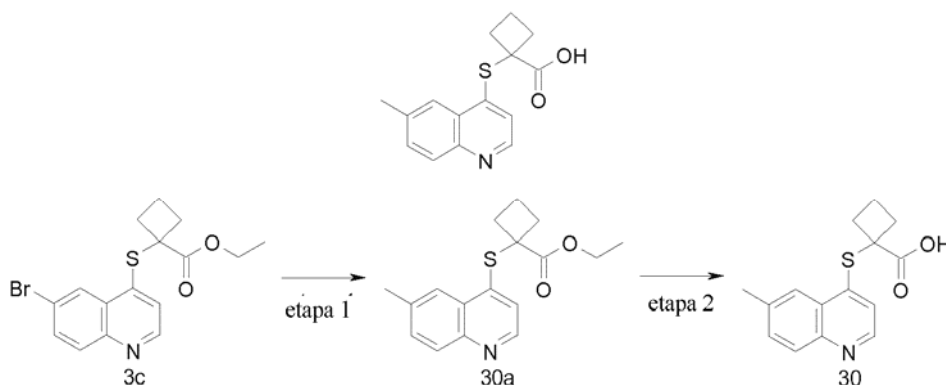
MS m/z (ESI): 313,1 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD3OD) δ 8,59 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,20-2,27 (m, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H)

Ejemplo 30

Ácido 1-((6-(2-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

20



Etapa 1

25 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **3c** (200 mg, 0,55 mmol), trimetilboroxina (69 mg, 0,55 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (64 mg, 0,06 mmol) y carbonato de sodio (228 mg, 1,65 mmol) a 5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (V:V = 4:1). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 110 °C y se agitó durante 16 horas. Se filtró la disolución de reacción, se lavó la torta filtrante con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron el filtrado y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **30a** (6 mg, sólido amarillo), rendimiento: 6 %.

MS m/z (ESI): 302,1 [M+1]

35

Etapa 2

ácido 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

40 Se disolvieron 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **30a** (6 mg, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (2 mg, 0,04 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 M gota a gota para ajustar el pH a 5-6, seguido de la adición de 10 ml de diclorometano. Se separaron las fases orgánicas, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución A para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-metilquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **30** (3 mg, sólido amarillo), rendimiento: 56 %.

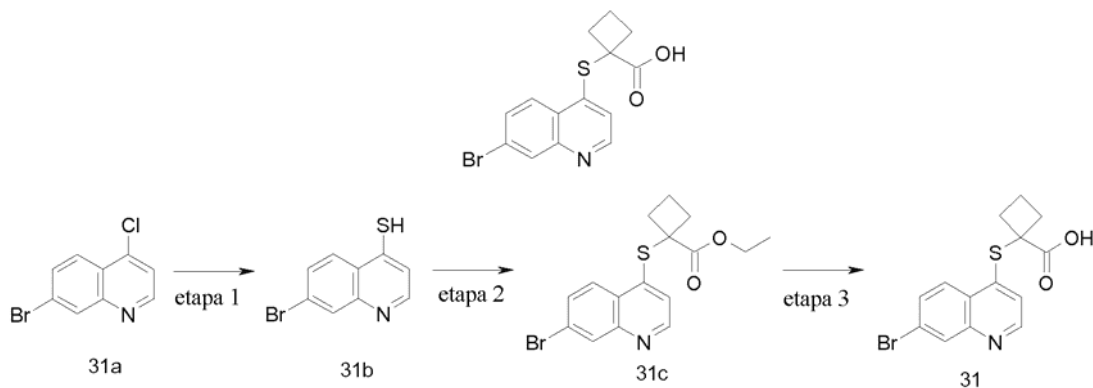
MS m/z (ESI): 274,2 [M+1]

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (s, 1H), 8,48-8,53 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,24 (s, 3H)

50

Ejemplo 31

Ácido 1-((7-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico



5

Etapa 1

7-bromoquinolin-4-tiol

10

Se añadieron 7-bromo-4-cloroquinolina **31a** (220 mg, 0,90 mmol) y sulfuro de sodio (212 mg, 2,70 mmol) a 10 ml de N,N-dimetilformamida. Se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título 7-bromoquinolin-4-tiol **31b** (220 mg, sólido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 2

20

1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo

Se añadieron 7-bromoquinolin-4-tiol **31b** (220 mg, 0,90 mmol), 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (227 mg, 1,10 mmol) y carbonato de cesio (896 mg, 2,70 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, de forma sucesiva. Se calentó la disolución de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación se añadieron 50 ml de agua, se agitó de manera uniforme y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en capa fina con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **31c** (100 mg, un aceite incoloro), rendimiento: 30 %.

25

30

MS m/z (ESI): 368,1 [M+1]

Etapa 3

35

Ácido 1-((7-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico

Se disolvieron 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxilato de etilo **31c** (100 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (34 mg, 0,82 mmol) en 6 ml de una mezcla de tetrahydrofurano, metanol y agua (V:V:V = 4:1:1). Se agitó la disolución de reacción durante 16 horas, a continuación se concentró a presión reducida, se añadieron 50 ml de agua, seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se recristalizó el residuo a partir de éter dietílico para obtener el compuesto del título ácido 1-((7-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutanocarboxílico **31** (20 mg, un sólido amarillo), rendimiento: 22 %.

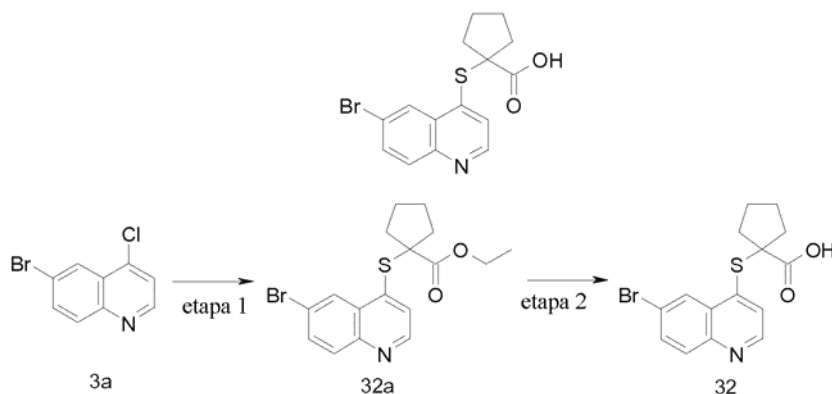
40

45

MS m/z (ESI): 338,0 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H)

Ejemplo 32

Ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxílico

5

Etapa 1

1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxilato de etilo

10

Se añadieron 6-bromo-4-cloroquinolina **3a** (203 mg, 0,84 mmol, preparada por medio de un método bien conocido divulgado en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574") a 10 ml de N,N-dimetilformamida. Se trituró sulfuro de sodio (88 mg, 1,00 mmol) y se añadió a la disolución de reacción. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Tras detener el calentamiento, se enfrió la disolución de reacción a 50 °C, se añadieron 1-bromociclopentanocarboxilato de etilo (241 mg, 1,09 mmol) y carbonato de cesio (821 mg, 2,52 mmol). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 16 horas a 40 °C. Tras detener el calentamiento, se añadieron 30 ml de diclorometano a la disolución de reacción, se agitó de manera uniforme, se filtró sobre celite, y se lavó con diclorometano. Se combinó el filtrado, se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxilato de etilo **32a** (118 mg, aceite púrpura), rendimiento: 37,0 %.

MS m/z (ESI): 380,1 [M+1]

15

20

Etapa 2

25

ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxílico

Se añadió 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxilato de etilo **32a** (110 mg, 0,29 mmol) a 14 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:V:V = 4:1:2), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (37 mg, 0,87 mmol). Se agitó la disolución de reacción durante 1 hora, a continuación se añadieron 2 ml de disolución de hidróxido de sodio (4 N), se agitó durante 1 hora adicional. Se añadieron 50 ml de agua a la disolución de reacción y se dejó en reposo para su separación. Se colocó la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo, se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 N) para ajustar el pH a 3-4, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró para retirar el agente secante. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopentanocarboxílico **32** (88 mg, sólido amarillo), rendimiento: 88 %.

30

35

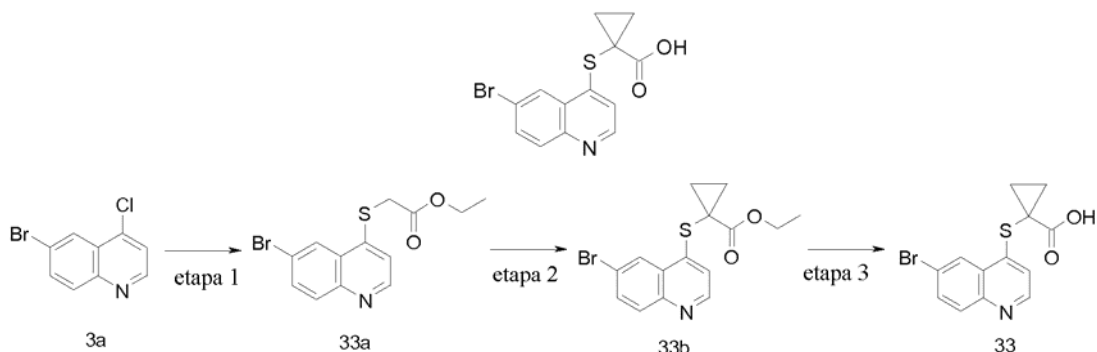
MS m/z (ESI): 352,1 [M+1]

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,29-8,40 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 2,42 (d, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H)

Ejemplo 33

Ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxílico



5

Etapa 1

2-((6-bromoquinolin-4-il)tio)acetato de etilo

10

Se añadieron 6-bromo-4-cloroquinolina **3a** (628 mg, 2,59 mmol, preparado por medio de un método bien conocido divulgado en "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574") a 20 ml de N,N-dimetilformamida. Se trituró sulfuro de sodio (242 mg, 3,11 mmol) y se añadió a la disolución de reacción. Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 80 °C y se agitó durante 1 hora. Tras detener el calentamiento, se enfrió la disolución de reacción a 50 °C, se añadieron bromoacetato de etilo (563 mg, 3,37 mmol) y carbonato de cesio (2,53 g, 7,77 mmol). Tras completar la adición, se agitó la disolución de reacción durante 6 horas a 40 °C. Tras detener el calentamiento, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título 2-((6-bromoquinolin-4-il)tio)acetato de etilo **33a** (658 mg, sólido amarillo), rendimiento: 78 %.

15

20

MS m/z (ESI): 326,0 [M+1]

Etapa 2

1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxilato de etilo

25

Se añadieron 2-((6-bromoquinolin-4-il)tio)acetato de etilo **33a** (440 mg, 1,35 mmol) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de carbonato de potasio (467 mg, 3,37 mmol), 1,2-dicloroetano (330 mg, 1,75 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,07 mmol). Tras completar la adición, se calentó la disolución de reacción a 50 °C y se agitó durante 16 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron 100 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo al residuo, se agitó de manera uniforme, y se dejó reposar y separar. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró para retirar el agente de secado. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se separó el residuo por medio de HPLC para obtener el compuesto del título 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxilato de etilo **33b** (57 mg, sólido blanquecino), que se usó directamente en la siguiente etapa.

30

35

MS m/z (ESI): 352,1 [M+1]

Etapa 3

ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxílico

40

Se añadió 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxilato de etilo **33b** (55 mg, 0,16 mmol) a 7 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, etanol y agua (V:V:V = 4:1:2), seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (33 mg, 0,78 mmol). Tras completar la adición, se agitó la reacción durante 16 horas. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH < 3, y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 30 ml de metanol, se concentró a presión reducida de nuevo, y se añadieron 20 ml de diclorometano al residuo. Tras completar la adición, se agitó la disolución resultante durante 10 minutos, y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclopropanocarboxílico **33** (20 mg, sólido amarillo), rendimiento: 40 %.

45

MS m/z (ESI): 324,0 [M+1]

50

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, 1H), 8,16-8,25 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H)

Ejemplos de ensayo

Evaluación Biológica

- 5 Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo para la determinación de actividad de los compuestos de la presente invención para inhibición de URAT1

10 Se puede usar un ensayo URAT1 in vitro para identificar compuestos que tienen potencial actividad para disminuir el ácido úrico en suero. En un ensayo apropiado, se usaron los vectores que codificaban URAT1 humano (URAT1 ADNc: Guangzhou Copoeia EX-T4563-M02) para someter las células a transfección (células de riñón embrionarias humanas, HEK293: Cell Bank of the Chinese Academy of Sciences, GNHu18). Se obtuvieron las células sometidas a transfección -HEK293 / células hURAT1 y a continuación se determinó su capacidad potencial de captación de ácido úrico radiomarcado. Se puede evaluar la actividad de los compuestos como inhibidores de URAT1 por medio de la capacidad de bloqueo de la captación de ácido úrico en las células sometidas a transfección.

15 Se inocularon células HEK293 / hURAT1 en medio EMEM en una placa de 48 pocillos que se revistió con poli-D-lisina (Becton Dickinson, N°. Catálogo 356509) con una densidad de inoculación de 10^5 células/pocillo, y se incubó durante la noche. Se preparó la disolución de reacción que contenía ácido urico- ^{14}C (American Radioactive Compound, N°. Catálogo ARC 0513A) con una concentración final de 11,57 μM por medio del uso y el no uso de los compuestos de ensayo en disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS). La disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS) contenía 125 mM de gluconato de sodio, 4,8 mM de gluconato de potasio, 1,2 mM de dihidrogeno fosfato de potasio, 1,2 mM de sulfato de magnesio, 1,3 mM de gluconato de calcio, 5,6 mM de glucosa y 25 mM de HEPES (pH 7,3). Tras lavar el medio con tampón de lavado (125 mM de gluconato de sodio, 10 mM de HEPES, pH 7,3) una vez, se añadió la disolución de reacción preparada a partir de la etapa anterior a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 12 minutos. Se retiró la disolución de reacción, se lavaron dos veces las células con el tampón de lavado y se sometió a lisis con NaOH 0,2 M durante 5 minutos. Se transfirió el lisato a una placa de cultivo de 96 pocillos con un fluido de centelleo (PerkinElmer, N°. Catálogo, 1450-401) y se contó la radioactividad en un contador Microbeta (PerkinElmer).

20 Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO, a continuación se añadió DMSO con la misma concentración a los pocillos con células HEK293 / hURAT1 sin los compuestos de ensayo. Se expresó la captación celular de ácido úrico en diversas condiciones de ensayo como tasas medias de porcentaje de inhibición en comparación con el control de DMSO. Se consideró que los valores radioactivos de los pocillos que contenían DMSO fueron el 100 % de captación de las células. Se calcularon los valores de IC_{50} a partir de los datos de tasas de inhibición a diversas concentraciones.

25 Se usó el ensayo anterior para determinar la actividad bioquímica de los compuestos de la presente invención para inhibir hURAT1. Los valores de IC_{50} se muestran en la Tabla 1.

40 Tabla 1 IC_{50} (nM) de los compuestos de la presente invención para la inhibición de la actividad de hURAT1

N°. Ejemplo	hURAT1 IC_{50} (nM)
1	251
2	61
3	19
4	343
5	207
6	332
7	159
8	359
9	197
10	926
12	557
13	164
17	398
22	115

Nº. Ejemplo	hURAT1 IC ₅₀ (nM)
23	658
24	680
30	343
31	129
32	352
33	324

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tuvieron una actividad significativa para inhibir hURAT1.

Ensayo Farmacocinético

5 Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo farmacocinético de los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3 de la presente invención

1. Resumen

10 Se usaron ratas de Sprague-Dawley (SD) como animales de ensayo. Se administraron, por vía intragástrica, los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3 a ratas para determinar la concentración de fármaco en plasma en diferentes momentos por medio de un método de LC/MS/MS. Se estudió el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención y se evaluó en ratas.

2. Protocolo

2.1. Muestras

20 Compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3.

2.2. Animales de Ensayo

25 Se dividieron 12 ratas SD adultas sanas, la mitad macho y la mitad hembra, adquiridas en SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO., N°. Certificado: SCXK (Shangai) 2008-0016, en tres grupos, con 4 ratas en cada grupo.

2.3. Preparación de los compuestos de ensayo

30 Se pesaron las cantidades apropiadas de los compuestos de ensayo y se mezclaron con CMC-Na al 0,5 % para preparar una suspensión de 0,3 mg/ml por medio de un método de ultrasonidos.

2.4. Administración

35 Tras ayuno nocturno, se dividieron 12 ratas SD, mitad macho y mitad hembra, en 3 grupos, con 4 ratas en cada grupo, y se administraron los compuestos, por vía intragástrica, a una dosis de 3,0 mg/kg y un volumen de administración de 10 ml/kg.

3. Proceso

40 Se tomaron muestras de sangre (0,1 ml) a partir de cada sinus orbital antes de la administración, y 0,5, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 11h, 24h y 48h después de la administración, se almacenaron en tubos tratados con heparina, y se centrifugó durante 10 minutos a 3.500 rpm para separar el plasma sanguíneo. Se almacenaron las muestras de plasma a -20 °C.

45 Se analizó la concentración de los compuestos de ensayo en plasma tras administración intra-gástrica de los compuestos de ensayo por medio de un método de LC-MS/MS. El intervalo de linealidad del método es de 2,0-5000 ng/ml y el límite inferior de cuantificación es de 2.00 ng/ml. Se analizaron las muestras de plasma tras la precipitación de proteínas.

50 4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

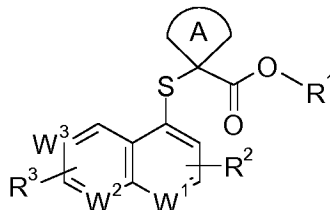
Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención fueron los siguientes:

Nº. Ejemplo	Ensayo Farmacocinético (3,0 mg/kg)					
	Conc. Plasma	Área bajo la curva	Semi-vida	Tiempo de residencia medio	Eliminación	Volumen aparente de distribución
	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng/ml*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
1	8795±1760	20718±5266	2,84±0,65	3,15±0,82	2,54±0,68	652±333
2	2708±919	38190±25141	8,83±4,04	12,9±5,8	1,95±1,31	1214±674
3	3470±854	28374± 8544	5,35±1,12	8,15±1,30	1,89±0,59	8786 335

Conclusión: Los compuestos de la presente invención presentaron una buena absorción farmacocinética y una ventaja significativa de absorción oral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero o diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

10 el anillo A es cicloalquilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo;

W^1 es N o CR^a ;

W^2 es N o CR^b ;

15 W^3 es N o CR^c ;

R^a , R^b y R^c están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$, en la que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$;

R^1 es hidrógeno o alquilo;

25 R^2 y R^3 están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo e hidroxialquilo;

R^4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ and $-NR^5C(O)R^6$;

30 R^5 y R^6 están cada uno seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos cada uno de forma opcional con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcóxicarbonilo; y

35 m es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero o diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

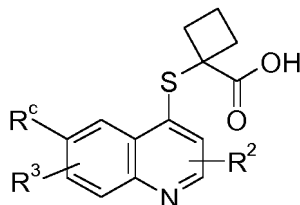
3. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^c está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, arilo, $-OR^4$, $-NR^5R^6$ y $-NR^5C(O)R^6$, en la que el alquilo, cicloalquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo y heterociclilo; en el que R^4 a R^6 son como se ha definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^c está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y haloalquilo.

5. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 es hidrógeno.

6. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 es hidrógeno o halógeno.

5 7. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

10

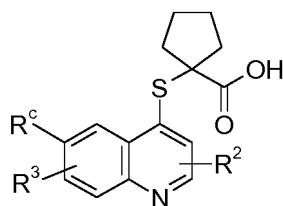
en la que:

R^c , R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1.

15

8. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (III) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20



(III)

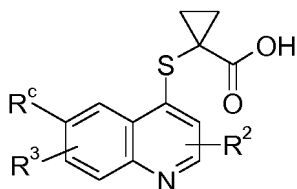
en la que:

R^c , R^2 y R^3 son como se ha definido en la fórmula (I).

25

9. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

30



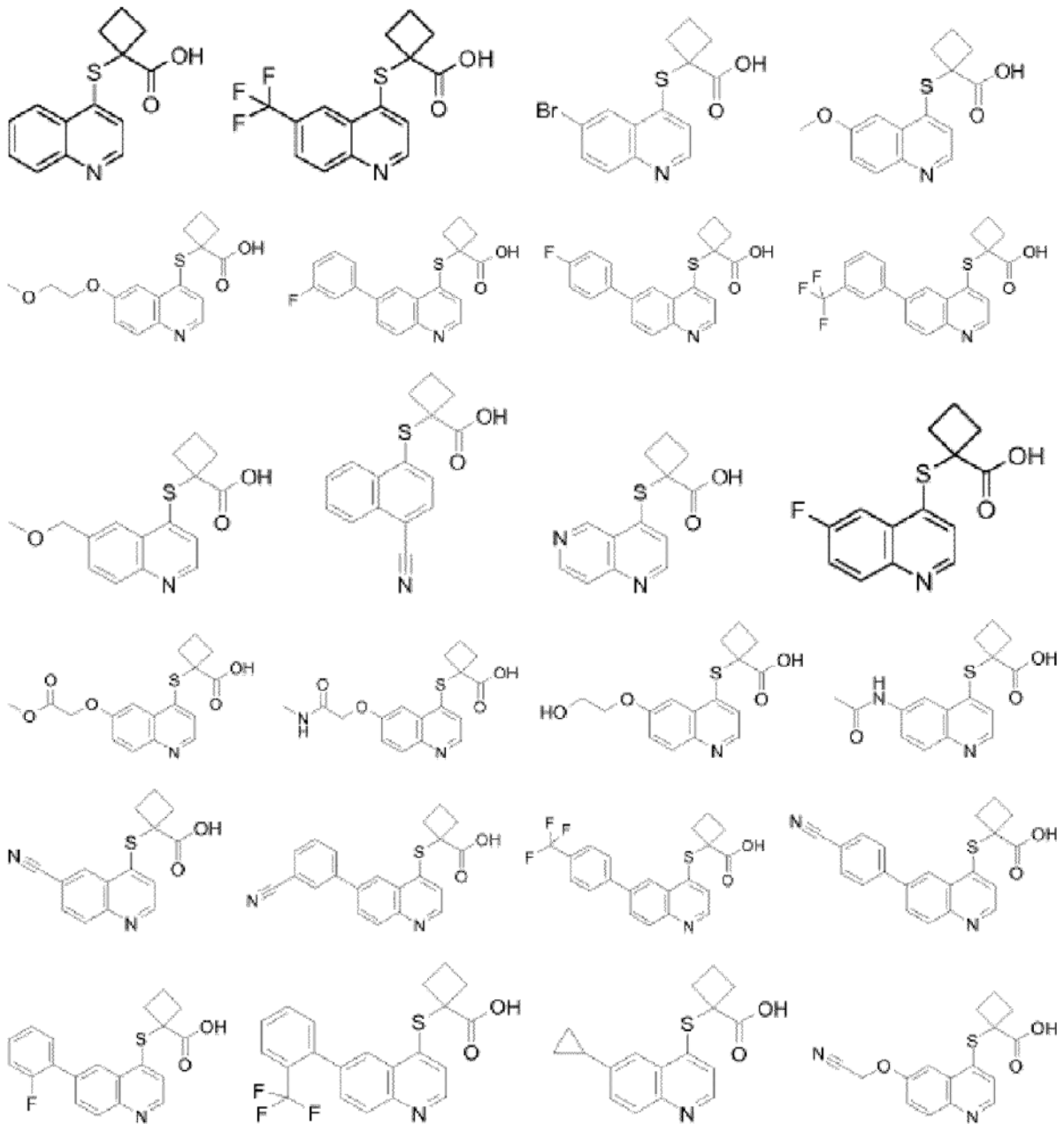
(IV)

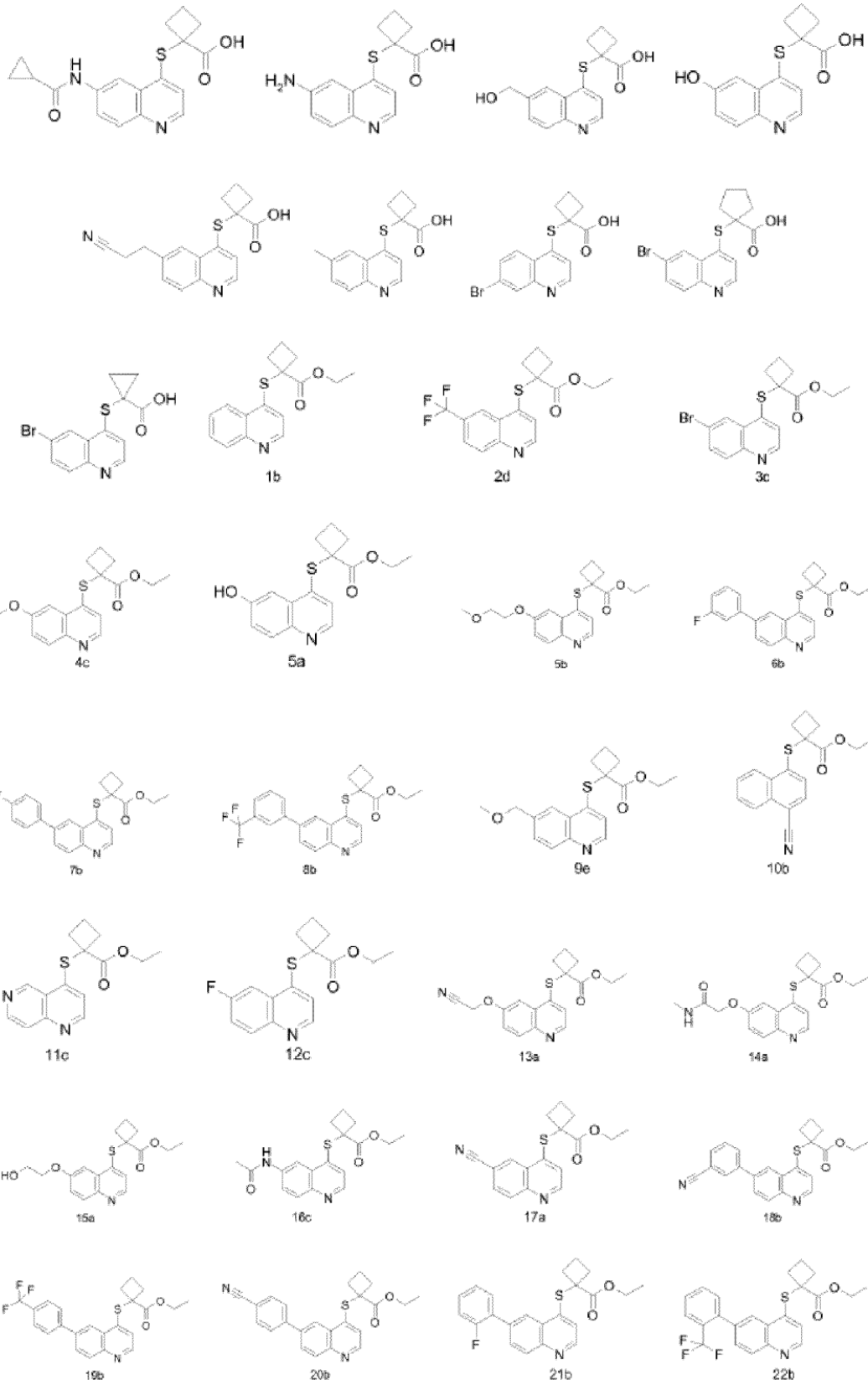
en la que:

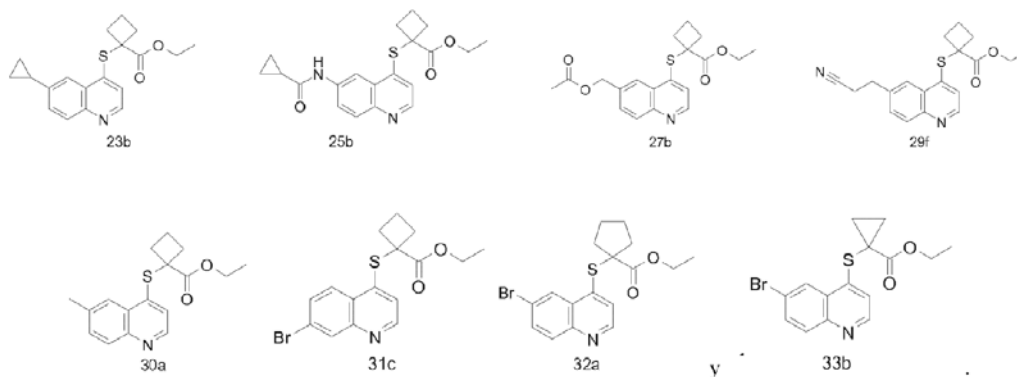
R^c , R^2 y R^3 son como se ha definido en la fórmula (I).

35

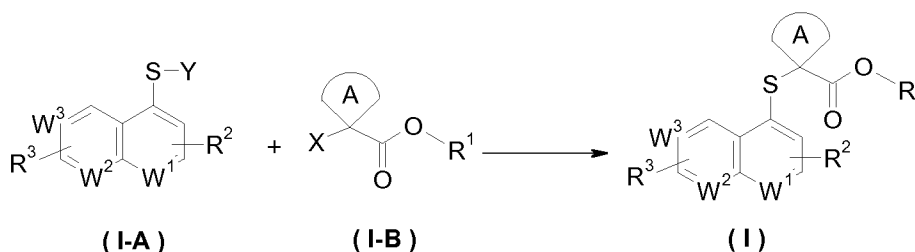
10. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto está seleccionado entre el grupo que consiste en:







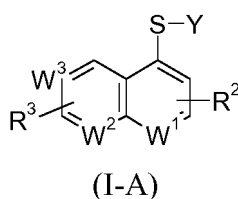
5 11. Un proceso de preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IA) con un compuesto de fórmula (IB) por medio de reacción de sustitución, opcionalmente hidrolizar el producto resultante en condición alcalina para obtener un compuesto de fórmula (I);

en la que: X es un grupo saliente, preferentemente halógeno; Y es un hidrógeno o un átomo de sodio; anillo A, W¹ a W³, y R¹ a R³ son como se define en la reivindicación 1.

15 12. Un compuesto de fórmula (I-A), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

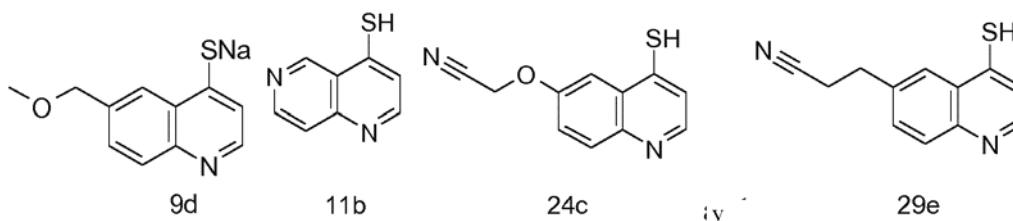


20 en la que:

Y es un átomo de hidrógeno o sodio;
 W¹ es N;
 W² es CR^b;
 W³ es N o CR^c;
 R^b es hidrógeno;
 R² y R³ son cada uno, de forma independiente, hidrógeno;
 R^c es alquilo o alcoxi, en el que el alquilo o el alcoxi están sustituidos cada uno con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano y -OR⁴;
 R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ y -NR⁵C(O)R⁶;
 R⁵ y R⁶ están cada uno seleccionados, de forma independiente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno sustituidos, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados entre el grupo

que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo y alcoxycarbonilo; y m es 0, 1 o 2.

- 5 13. El compuesto de fórmula (IA) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto está seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 10 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que además comprende un o más fármacos adicionales de disminución de ácido úrico seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores de URAT1, inhibidores de xantina oxidasa, inhibidores de xantina deshidrogenasa y xantina oxidoreductasa, preferentemente alopurinol, febuxostat y FYX-051.

- 20 16. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, para su uso como medicamento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero.

- 25 17. El compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, para su uso como medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por un nivel anormal de ácido úrico, en el que las enfermedades están seleccionadas entre el grupo que consiste en gota, ataque de gota recidivante, artritis provocada por gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, saturnismo, hiperparatiroidismo, soriasis, sarcoidosis e insuficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa, preferentemente gota e hiperuricemia.
- 30