



No. 14-068491- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:15:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 215/56**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **31 MAR 2014**

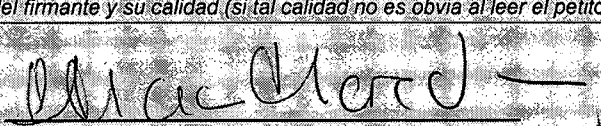


No. 14-068491- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:15:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS C.
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/071398	Fecha 29/10/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/064465 A1	Fecha 10/05/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 215/56			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CECCARELLI		Simona M.	Italia
2. CONTE		Aurelia	Reino Unido
3. KUEHNE		Holger	Alemania
4. KUHN		Bernd	Suiza
5. NEIDHART		Werner	Alemania
6. OBST SANDER		Ulrike	Alemania
7. RUDOLPH		Markus	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Basel	1. Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel, Suiza.
Suiza		Basel	2. Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Suiza.
Alemania		Loerrach	3. Albert-Richter-Strasse 2, 79540 Loerrach, Alemania.
Suiza		Basel	4. Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Suiza.
Francia		Hagenthal-le-Bas	5. 9, rue du Steinler, F-68220 Hagenthal-le-Bas, Francia.
Suiza		Basel	6. Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach BL, Suiza.
Suiza		Basel	7. Loewenbergstrasse 24, CH-4059 Basel, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11187967.2	11/11/04
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012400	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 187		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

•

VER ANEXO CD

•

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 3 31
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14- 68491 - 0		7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO ③ JL
--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012400

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:51:15

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12391	03/02/2014		154.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133706	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134840	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134841	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134842	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134843	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134844	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134845	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134846	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134847	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-068491- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:15:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 3 de 2014 - 16:51:17



No. 14-068491- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:15:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



LISTA DE CHEQUES
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

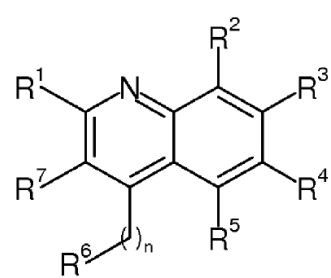
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

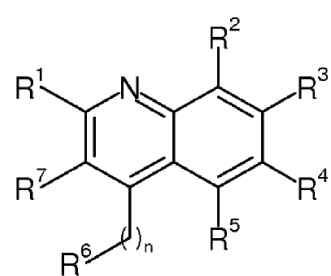
☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

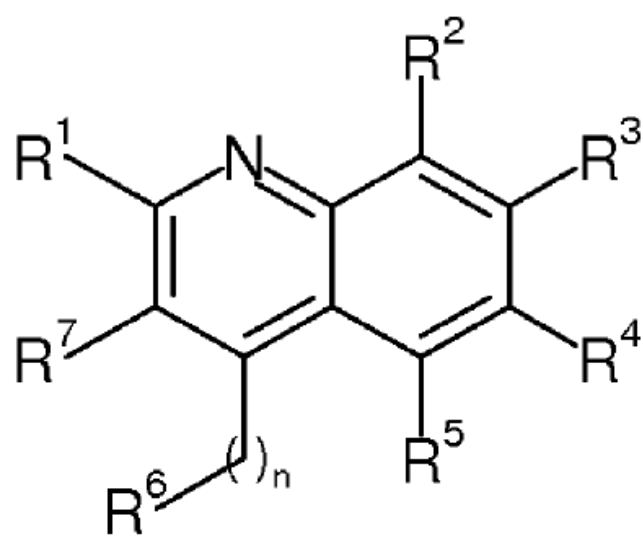
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



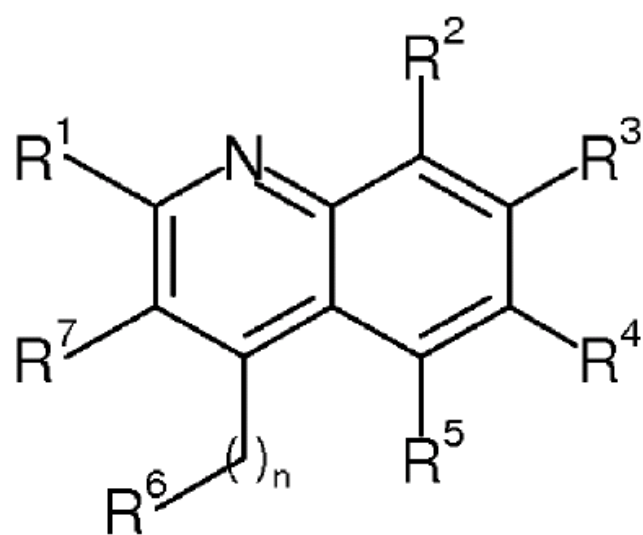
(I)



(I)



(I)



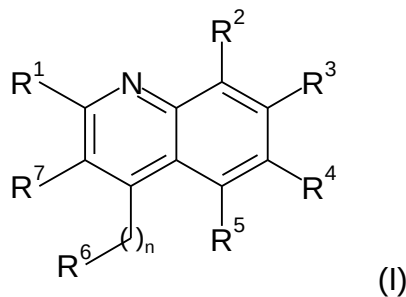
(I)

NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general

(I)



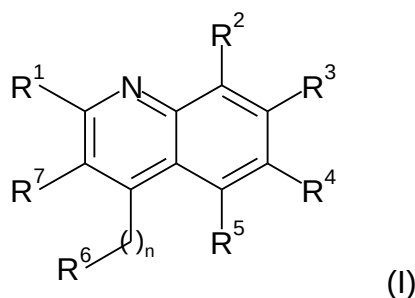
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen estos compuestos y métodos de utilización de estos compuestos.

SECTOR: Sector Farmacéutico. Compuestos heterocíclicos inhibidores duales de las FABP 4/5, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades como la lipodistrofia, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, entre otras.

NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA

La presente invención se refiere a compuestos útiles para la terapia o la pro-
5 filaxis de un mamífero y en particular a inhibidores de las proteínas 4 y/o 5 que se
unen a ácidos grasos (FABP), más en especial a inhibidores duales de las FABP 4/5
para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia,
la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis
y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular
10 la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico, la obesidad, las enferme-
dades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I)



en la que:

- 15 R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, hidroxi-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxi-alquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R¹ no sea metilo ni etilo;
- 20 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino

sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

5 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

15 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

20 R⁶ es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxi-alcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxihaloalquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con inde-

30

pendencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R⁷ es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-[1,2,3,5]oxa-tiadiazol-2-óxido-4-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, 5-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, 5-ciclo-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-alquil-sulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonil-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-cicloalquilsulfonilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilisotiazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisotiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidro-tetrazol-5-on-1-ilo, 2H-tetrazol-5-il-carbamoílo, 2H-tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-dion-2-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-di-hidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-ciclo-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dialquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 5-metil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5-cicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona-4-amino;

n es el número cero ó 1;

con la condición de que por lo menos uno de R², R³, R⁴ y R⁵ sea diferente de hidrógeno y de que estén excluidos el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluormetil-quinolina-3-carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico;

o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

La FABP4 (aP2) y la FABP5 (mal1) son miembros del grupo de proteínas que se unen a ácidos grasos. Las FABP son proteínas de 14-15 KDa que actúan como “señoras de compañía” de ácidos grasos en el entorno citosólico acuoso y facilitan su movimiento entre compartimentos celulares. Hasta el momento se han identificado por lo menos nueve miembros de este grupo con modelos de expresión específicos de tejidos. La FABP4 se expresa principalmente en el tejido adiposo y en los macrófagos, pero también en otros tipos de células, mientras que la FABP5 se expresa en un amplio abanico de tejidos y órganos. Las FABP son agentes causales de la transferencia de ácidos grasos a diferentes compartimentos celulares y, por consiguiente, participan en funciones celulares clave, por ejemplo el almacenaje de lípidos en los adipocitos, la oxidación de los ácidos grasos en los mitocondrios, la señalización ER, la expresión genética dependiente de ácidos grasos, la regulación de la actividad de las enzimas citosólicas, la modulación de la respuesta inflamatoria y la síntesis de leucotrienos. La FABP4 del plasma es segregada por el tejido adiposo de los ratones y la secreción se desregula en la obesidad y el bloqueo de la FABP4 del plasma “in vivo” provocado por anticuerpos mejora la sensibilidad a la insulina.

Diversos indicios genéticos en humanos confirman el rol de las FABP4 y FABP5 en las enfermedades metabólicas. Una mutación del promotor de la FABP4 (SNP T-87C) que conduce a una reducción del 50% de la expresión genética se ha asociado a la reducción de enfermedades vasculares (CVD) y del riesgo de diabetes de tipo 2 (T2D) y a la reducción de triglicéridos (TG) en plasma. Dos mutaciones del gen de la FABP5, una en la 5'UTR (rs454550), una en el promotor (nSNP), se han asociado respectivamente a un mayor riesgo (OR 4,24) y a un riesgo reducido (OR 0,48) de T2D. Se ha demostrado además que la proteína FABP4 y los niveles de mRNA en macrófagos de placas ateroscleróticas están asociados a la inestabilidad de las placas y a la muerte CV. Finalmente, en un gran número de publicaciones se describe la asociación entre los niveles de la FABP4 y la FABP5 en plasma y la severidad de las enfermedades metabólicas. Los niveles elevados de la FABP4 en plasma llevan asociados la dislipidemia aterogénica, la función endotelial reducida, el

aumento del grosor de los medios íntimos (IM), el síndrome metabólico, la obesidad y la resistencia a la insulina IR. Los niveles elevados de la FABP5 en plasma están asociados con el síndrome metabólico.

Los estudios genéticos y farmacológicos realizados en ratones confirman en gran medida estos indicios observados en humanos. Se ha demostrado que la pérdida de función de las FABP4 y FABP5 mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la glucosa y protege contra la aterosclerosis. Los ratones “knockout” de FABP4 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas presentan una mejora metabólica que se modera con la regulación creciente compensadora de la FABP5 en el tejido adiposo. Los ratones que llevan una delección del gen FABP5 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas (HF) presentan una reducción del peso corporal y una mejor tolerancia a la glucosa y a la insulina. Los ratones doblemente “knockout” de FABP4/FABP5 están muy protegidos contra la hiperglicemia, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Además, en una base deficiente en ApoE, la delección de la FABP4 y la FABP5 resulta ser una gran protección contra el desarrollo de la aterosclerosis y una longevidad prolongada. En un estudio centrado en ratones ob/ob, un inhibidor específico de la FABP4 (BMS309403) produce la reducción de la glucosa hepática, una mayor absorción de glucosa en la musculatura y tejido adiposo y una reducción de la esteatosis hepática, pero no arroja cambios en el peso corporal ni en el consumo energético. Ha puesto de manifiesto también una disminución de la formación de las placas ateroscleróticas en ratones KO de ApoE. Un inhibidor doble de FABP4/5, el compuesto 3 descrito en J. Lipid Res. 52, 646, 2011, produce en ratones alimentados con una dieta HF la reducción de triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma, pero no mejora la tolerancia a la insulina y a la glucosa.

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso de obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades,

en especial para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico, la obesidad, las
5 enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, la esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamato-
10 rias crónicas y autoinmunes.

Son también objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contie-
15 nen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, por ejemplo la lipodistrofia genética o yatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares basadas en la proliferación endotelial y la angiogénesis, por ejemplo la degeneración macular y la
20 retinopatía, las enfermedades pulmonares, por ejemplo el asma, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, por ejemplo la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad del riñón poliquístico y la nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o toxinas, la preeclampsia y
25 el síndrome del ovario poliquístico, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, por ejemplo la lipodistrofia genética o yatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares basadas en la proliferación endotelial y la angiogénesis, por ejemplo la degeneración macular y la retinopatía, las enfermedades pulmonares, por ejemplo
30 el asma, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, por ejemplo la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad del riñón poliquístico y la nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o toxinas, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

5 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las FABP 4 y/o 5, más en particular inhibidores dobles de la FABP 4 y la 5. En especial son inhibidores más selectivos de la FABP 4 y/o la 5 que de la FABP 3 y/o la 1.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi grupo incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-
10 propoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Los grupos alcoxi especiales incluyen al metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi más especial es el isopropoxi.

El término “alcoxialcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxi incluyen al metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi,
15 metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los alcoxialcoxi especiales incluyen al metoximetoxi y metoxietoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen al metoxi-
20 metoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxi-etoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoxi-metoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxi-etilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término “alcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de
25 grupos alcoxi-alquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxi-alquilo especiales incluyen al metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más especial es el metoxietilo.

El término “alquilo” indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, el metilo, etilo,
30

propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y tert-butilo. Los grupos alquilo especiales incluyen al metilo, etilo e isopropilo.

El término “alquilcicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen al metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Los grupos alquilcicloalquilo especiales incluyen al metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.

El término “alquilcicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilcicloalquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen al metil-ciclo-propilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropil-etilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclo-butiletilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclo-hexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-ciclo-heptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

El término “alquilsulfonilamino” indica un grupo de la fórmula $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R'}$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilamino incluyen al metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, iso-butilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y tert-butilsulfonilamino.

El término “amino” indica un grupo -NH_2 .

El término “aminoalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen al aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

El término “aminocarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-NH_2 .

El término “carbonilo” indica un -C(O)- grupo.

El término “carboxílico” indica un -C(O)OH grupo.

El término “ciano” indica un $\text{-C}\equiv\text{N}$ grupo.

El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R' , en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen al ciclopropoxi, ciclo-
5 butoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi especial es el ciclopentiloxi.

El término “cicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxialquilo incluyen al ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo,
10 ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

El término “cicloalcoxycarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R' , en la que R' es un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxycarbonilo incluyen
15 a los grupos de la fórmula -C(O)-R' , en la que R' es ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxycarbonilo especial es un grupo de la fórmula -C(O)-R' , en la que R' es ciclopropoxi.

El término “cicloalquilo” indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en especial un res-
20 to hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos saturados, que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilos bicíclicos son el
25 biciclo-[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Son grupos ciclo-alquilo monocíclico especiales el ciclopropilo y el ciclopentilo.

El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen al ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.
30

El término “cicloalquilalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen al ciclopropilmetoxi-metilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclo-butilmetoxietilo, ciclopentilmetoxi-
5 metilo, ciclopentilmetoxi-etilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, ciclo-heptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoxi-metilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de ciclo-alquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutil-
10 propilo y ciclopentilbutilo.

El término “cicloalquilsulfonilamino” indica un grupo de la fórmula $\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilsulfonilamino incluyen al ciclo-propilsulfonilamino, ciclobutanilsulfonilamino, ciclopentil-sulfonilamino o ciclohexilsulfonilamino.

15 El término “haloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen al fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluore-
20 toxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi y pentafluoretoci. Los grupos haloalcoxi especiales son el trifluormetoxi, trifluoretoci y trifluormetiletoci.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los
25 átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Los grupos haloalquilo especiales son el trifluormetilo y trifluoretilo.

El término “halocicloalcoxi” indica un grupo cicloalcoxi, en el que por lo me-
30 nos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno

iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalcoxilo incluyen al fluorciclopropoxi, difluorciclopropoxi, fluorciclobutoxi y difluorciclobutoxi.

El término “halocicloalquilo” indica un resto cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen al fluorciclopropilo, difluorciclopropilo, fluorciclobutilo y difluorciclobutilo.

El término “halocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un halocicloalquilo. Los ejemplos grupos de halocicloalquilalquilo incluyen al fluorciclopropilmetilo, fluorciclopropiletilo, difluorciclopropilmetilo, difluorciclo-propiletilo, fluorciclobutilmetilo, fluorciclobutiletilo, di-fluorciclobutilmetilo y difluorciclobutiletilo.

Los términos “halógeno” y “halo” son emplean aquí indistintamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos especiales son el cloro y el flúor.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, de 4 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico indica que está formado por dos ciclos, que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Más ejemplos

especiales de grupos heterocicloalquilo son el pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo. Los ejemplos más especiales de heterocicloalquilo son el pirrolidinilo y el piperidinilo.

El término “hidroxi” indica un -OH grupo.

El término “hidroxialcoxi” un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los
5 átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialcoxi incluyen al hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroximetilpropoxi y dihidroxipropoxi.

El término “hidroxihaloalquilo” indica un alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi y en el que por
10 lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de hidroxihaloalquilo incluyen al hidroxitrifluor-etilo, hidroxitrifluorpropilo y hidroxihexafluorpropilo.

El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos
15 de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Los ejemplos especiales son el hidroximetilo y el hidroxietilo.

El término “nitro” indica un grupo -NO₂.

El término “oxo” indica un grupo =O.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que
20 conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico,
25 ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un áci-
30 do libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las

sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la iso-propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tri-propilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiométilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir “in vivo” los compuestos originales de la fórmula general (I).

El término “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Una vez finalizada la reacción pueden eliminarse los grupos protectores.

Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxil. Los grupos protectores particulares son el tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores especiales son el tert-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). El grupo protector más especial es el tert-butoxicarbonilo (Boc).

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

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

El término “tetrazol-5-ilo” abarca al 1H-tetrazol-5-ilo y al 2H-tetrazol-5-ilo.

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

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico
10 puede tener una configuración “R” o “S”.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables o, en particular, los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) aquí
15 descrita.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en la que:

R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, hidroxi-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido,
20 amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre
25 alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxi-alquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo ni etilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino
30 sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo susti-

tuido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

5 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

10 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

15 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

20 R^6 es fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido está sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, ciclo-alquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxihaloalquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo,

alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquil-alquilo, hidroxialquilo y alco-
xialquilo;

R⁷ es -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-
tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-
5 [1,2,3,5]oxa-tiadiazol-2-óxido-4-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-
ilo, 5-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, 5-ciclo-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-
alquil-sulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-
[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonil-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-
cicloalquilsulfonilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilisotiazol-3-ol-4-ilo, 5-
10 cicloalquilisotiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidro-tetrazol-5-on-1-
ilo, 2H-tetrazol-5-il-carbamoílo, 2H-tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-
dion-2-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-di-hidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-
sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinilo, 4H-[1,2,4]tri-
azol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-ciclo-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-
15 [1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-
2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-
imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-
dialquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-
[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-
on-5-ilo, tiadiazolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-
ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-
1-ilo, 5-metil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-
ilo, 5-cicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-
2-on-3-ilo, 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-
25 diona-4-amino;

n es el número cero ó 1;

con la condición de que por lo menos uno de R², R³, R⁴ y R⁵ sea diferente de hidró-
geno y de que estén excluidos el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluormetil-quinolina-3-
carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-
30 3-carboxílico;

o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciclo-alcoxi, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido o aminocarbonilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno y alquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo ni etilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno y alquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

En otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes alquilo, y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos alquilos.

Otra forma adicional de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido por un alquilo, y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alcoxi.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es isopropoxi.

La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, dicho
5 heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por alquilo.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es heterocicloalquilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por alquilo.

Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es piperidinilo o metilpirrolidinilo.
10

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es piperidin-1-ilo o 2-metilpirrolidin-1-ilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí
15 descrita, en la que R^1 es amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos alquilos.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

20 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es N,N-dietilamino.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido sobre el
25 átomo de nitrógeno por uno o dos alquilos.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es hidrógeno o halógeno.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es halógeno.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es cloro.

5 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es hidrógeno, alcoxi o halógeno.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es hidrógeno o halógeno.

10 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es halógeno.

15 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es cloro.

Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es fenilo.

20 Son también una forma especial de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

25 Son también una forma especial de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es fenilo sustituido de un halógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es 2-halofenilo o 3-halofenilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es clorofenilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es 2-clorofenilo o 3-clorofenilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es piridinilo o piridinilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es piridinilo sustituido por un alquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-[1,2,3,5]oxa-tiadiazol-2-óxido-4-ilo o 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-[1,2,3,5]oxa-tiadiazol-2-óxido-4-ilo o 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo o 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo o 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es -COOH.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es tetrazol-5-ilo.

5 Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es 1H-tetrazol-5-ilo.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

10 Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es cero.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es el número 1.

Los ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

- 15 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 2-etoxi-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-etoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluor-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

- ácido 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-hidroximetil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

- ácido 8-etil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 2-dimetilamino-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 5 ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-etil-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-cloro-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
- ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluor-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-etil-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-etil-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- 20 ácido 6-ciano-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
- [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina;
- [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-iso-propil-metil-amina;
- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico;
- 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
- 25 ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluormetoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluor-quinolina-3-carboxílico;
- 30 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico;

- 5-(6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluor-metil-quinolina-3-carboxílico;
10 5-(6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tiona;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
[6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
[6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina;
25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

- 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
30 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)quinolina;

- dietil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolin-2-il]-amina;
6-cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-7-fluor-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
5 6-cloro-7-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-N,N-dietil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina-2-amina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
10 2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)quinolina;
2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-quinolina;
6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
2-ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-quinolina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
15 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-2-(3,3-difluorazetidín-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)-piperidin-2-ona;
7-metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
20 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
7-metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)-pirrolidin-2-ona;
2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina;
6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
25 6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

- 30 ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;

- 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
5 5-(6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tiona;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos también especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí
10 descrita se eligen entre:

- 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Son objeto de la invención los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas generales siguientes. Los expertos
20 ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de los expertos, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índice
25 empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

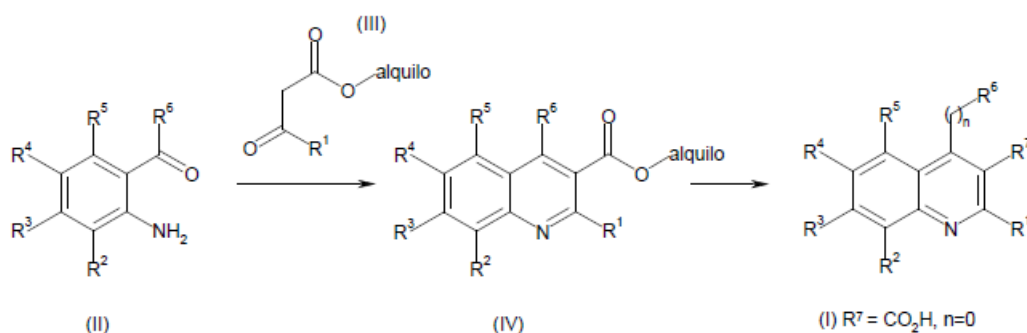
En el texto presente se emplean las abreviaturas siguientes.

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM = dicloro-metano, DMAP = N,N-dimetilpiridina, DMF = N,N-dimetil-formamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo,
30 EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, MeOH = metanol, pTsOH = ácido p-tolueno-

sulfónico, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TEA = trietil-amina, TF = trifluormetanosulfonilo, TFA = ácido trifluor-acético, THF = tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$ y n es el número 0 pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 1.

Esquema 1



Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con β -ceto-ésteres de la fórmula (III), formándose ésteres del ácido quinolina-carboxílico (IV), en los que alquilo es p.ej. metilo, etilo o tert-butilo. Esta transformación puede realizarse en presencia de trifluormetanosulfonato de iterbio en un disolvente alcohólico. Los derivados éster de la fórmula (IV) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$ y n es el número 0 por reacción con hidróxido sódico o potásico, en mezclas de disolvente que contienen agua-etanol o agua-metanol, a temperatura elevada. Como alternativa, la hidrólisis del éster puede llevarse a cabo por reacción con yoduro de litio en piridina a temperatura elevada. Si alquilo significa un grupo tert-butilo, los derivados (IV) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$ y n es el número 0 por reacción con un ácido, por ejemplo HCl, en un disolvente de tipo dioxano o con TFA en un disolvente de tipo DCM.

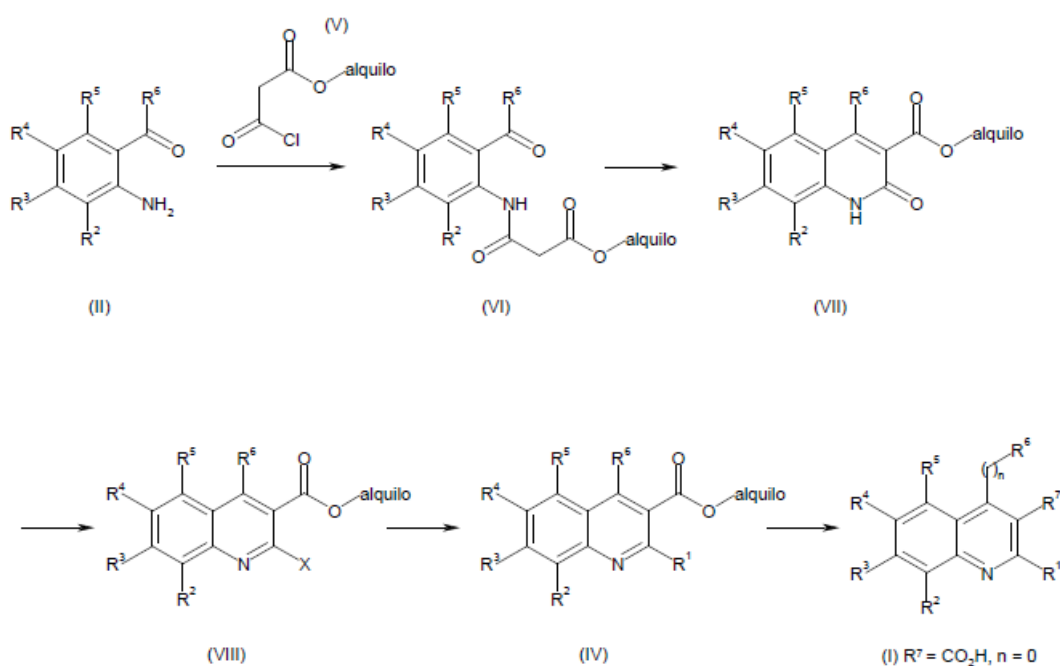
10

15

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$ y n es el número 0 pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 2

20

Esquema 2

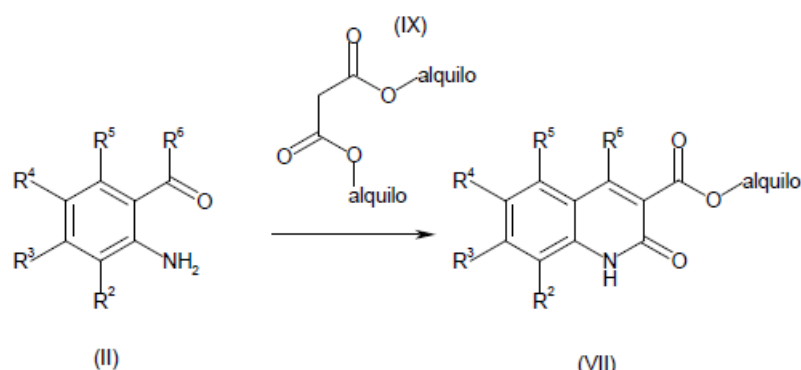


Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (VI) por reacción con cloruros de alquil-malonilo (V). Los derivados de la fórmula (VI) pueden ciclarse a continuación para generar las quinolinonas de la fórmula (VII) por reacción con una base adecuada, por ejemplo metilato sódico, etilato sódico o tert-butilato potásico. Las quinolinonas de la fórmula (VII) pueden convertirse en los derivados de quinolina de la fórmula (IV) en 2 pasos. Por reacción de los compuestos de la fórmula (VII) con oxiclورو de fósforo se obtienen las cloroquinolinas de la fórmula (VIII), en la que X es Cl. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (VII) pueden hacerse reaccionar con la N-fenilbis(trifluormetanosulfonimida) en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, obteniéndose derivados de la fórmula (VIII), en la que X es OTf. Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que X es Cl u OTf, pueden hacerse reaccionar con alcoholes en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, obteniéndose compuestos de la fórmula (IV), en la que R¹ significa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halo-cicloalcoxi. Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que X es Cl u OTf, pueden hacerse reaccionar también con aminas o amidas, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, carbonato potásico o hidruro sódico, formándose los compuestos de la fórmula (IV), en la que R¹ significa heterocicloalquilo, hete-

rocicloalquilo sustituido o amino sustituido. Por reacción de los compuestos de la fórmula (VIII), en la que X es Cl, con reactivos de Grignard R^1MgX' (X' es Cl, Br o I), pueden obtenerse derivados de la fórmula (IV), en la que R^1 significa alquilo o cicloalquilo. La conversión de los derivados de la fórmula (IV) en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-COOH$ y n es 0, puede realizarse del modo descrito en el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (VII) pueden obtenerse también a partir de las aminobenzofenonas de la fórmula (II) del modo descrito en el esquema 3, por reacción de derivados de la fórmula (II) con ésteres malónicos de la fórmula (IX) en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico o DBU.

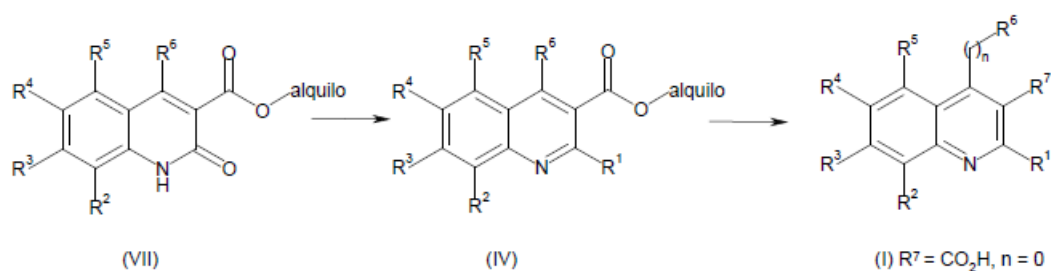
Esquema 3



Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-COOH$, n es el número 0 y R^1 significa amino sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido pueden obtenerse directamente por reacción de derivados de la fórmula (VIII), en la que X es Cl, con aminas secundarias cíclicas o acíclicas apropiadas, en piridina y a temperatura elevada.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-COOH$, n es el número 0 y R^1 significa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi pueden obtenerse también a partir de los derivados (VII) del modo descrito en el esquema 4.

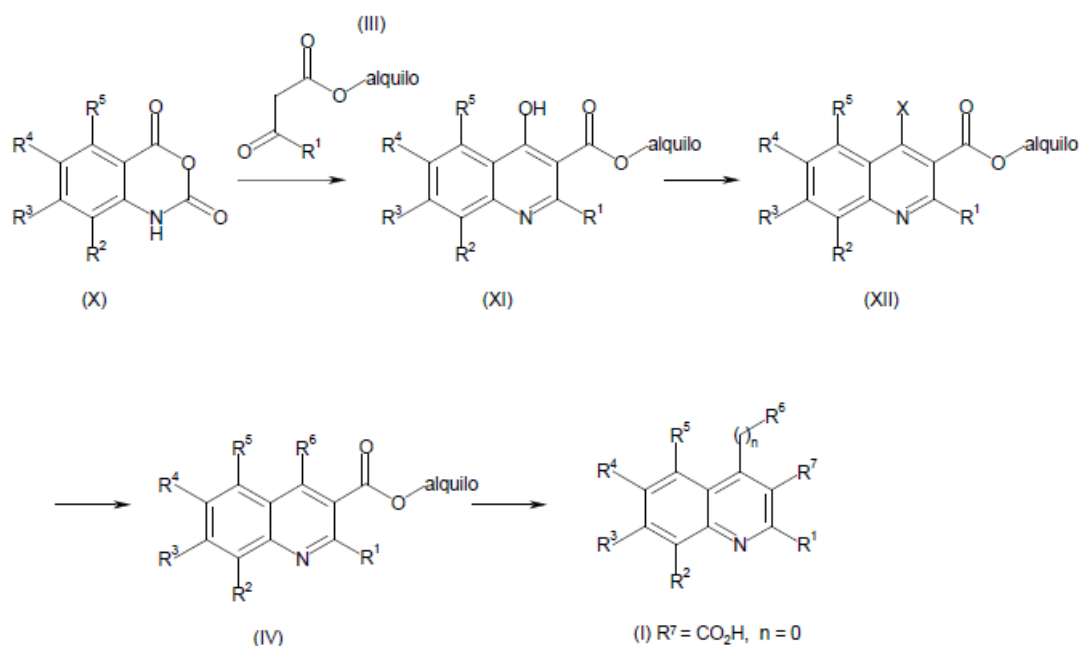
Esquema 4



Las quinolinonas de la fórmula (VII) pueden convertirse en derivados de la fórmula (IV) por O-alquilación con un agente alquilante apropiado, por ejemplo un alquil-X, haloalquil-X, cicloalquil-X o halocicloalquil-X, en los que X es Br o I, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar. La conversión de los derivados de la fórmula (IV) en los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$, n es el número 0 y R^1 significa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi, puede realizarse del modo descrito en el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$, n es el número 0, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 5.

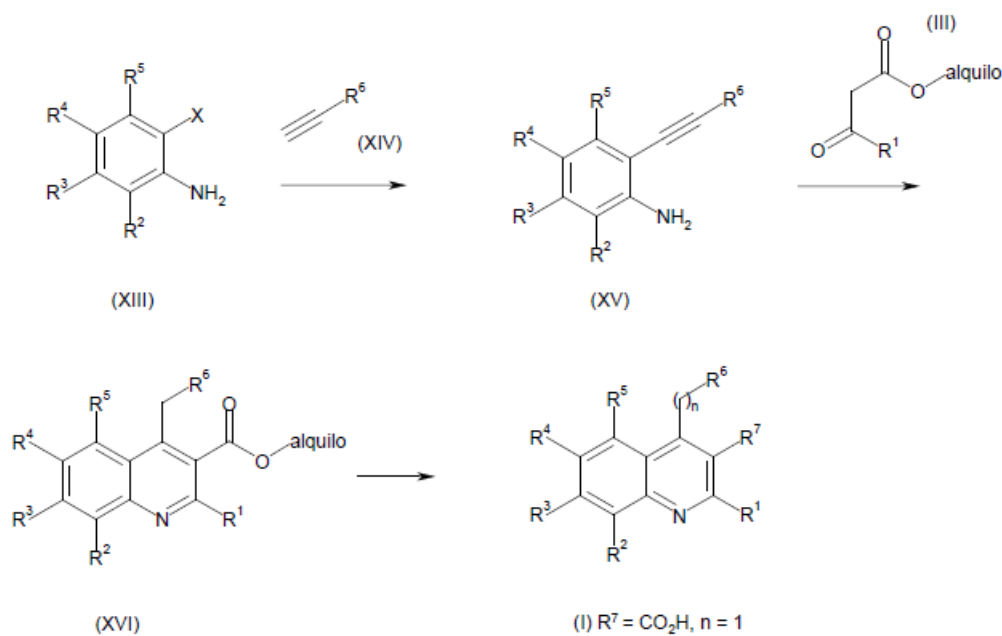
Esquema 5



Las 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-dionas de la fórmula (X) pueden hacerse reaccionar con los β -ceto-ésteres de la fórmula (III) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, formándose los compuestos de la fórmula (XI). Los derivados de la fórmula (XI) pueden hacerse reaccionar con oxicloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo, generándose los compuestos de la fórmula (XII), en la que X significa Cl o Br respectivamente, o pueden hacerse reaccionar con la N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, formándose los derivados de la fórmula (XII), en la que X es OTf. Los compuestos de la fórmula (XII), en la que X es Cl, Br u OTf, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (IV) por reacción con un ácido arilborónico o derivados éster de ácido arilborónico aplicando las condiciones de una reacción de Suzuki, empleando un catalizador de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) y una base del tipo carbonato potásico o fosfato potásico. La transformación de los derivados de la fórmula (IV) en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$, n es el número 0, puede realizarse del modo descrito en el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$, n es el número 1, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 6.

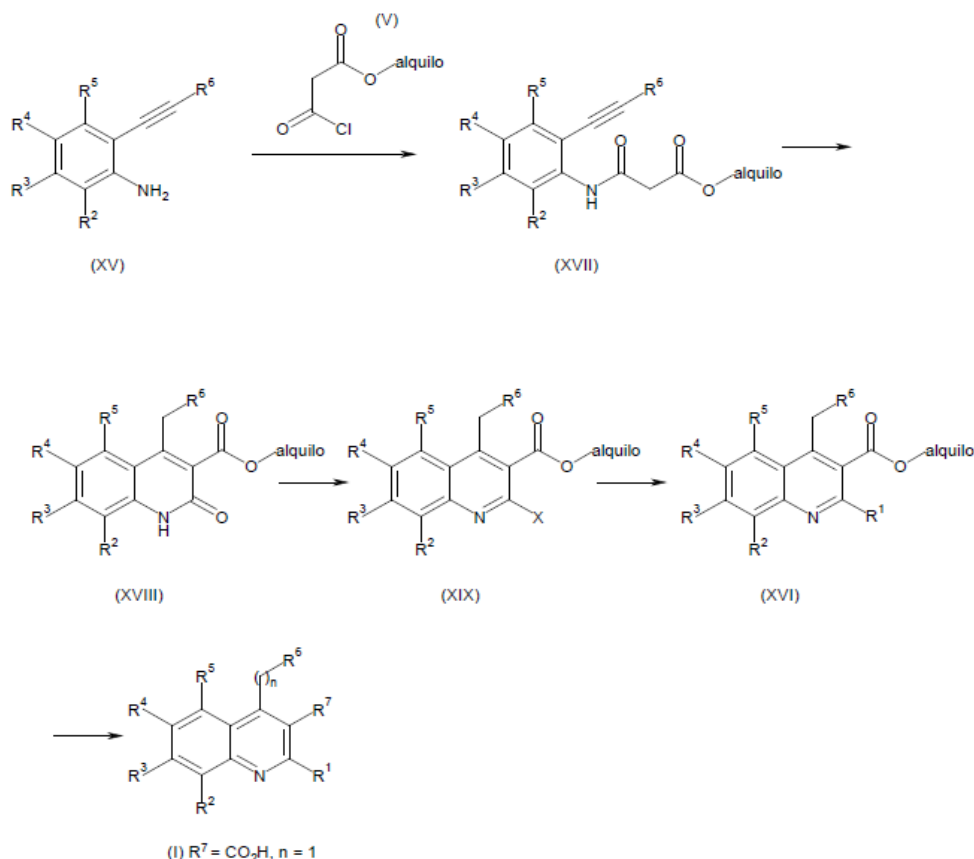
Esquema 6



Los derivados de anilina de la fórmula (XIII), en la que X es Br o I, pueden hacerse reaccionar con fenil-acetilenos de la fórmula (XIV) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), el yoduro de cobre (I) y una base, por ejemplo dietilamina, formándose los compuestos de la fórmula (XV). Los derivados de la fórmula (XV) pueden convertirse en quinolinas de la fórmula (XVI) por reacción con β -ceto-ésteres de la fórmula (III) en presencia del ácido tolueno-4-sulfónico en metanol o etanol anhidros. La conversión de los derivados de la fórmula (XVI) en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$, n es el número 1, puede efectuarse del modo descrito en el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (I, $R^7 = \text{CO}_2\text{H}$, $n = 1$) pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 7.

Esquema 7

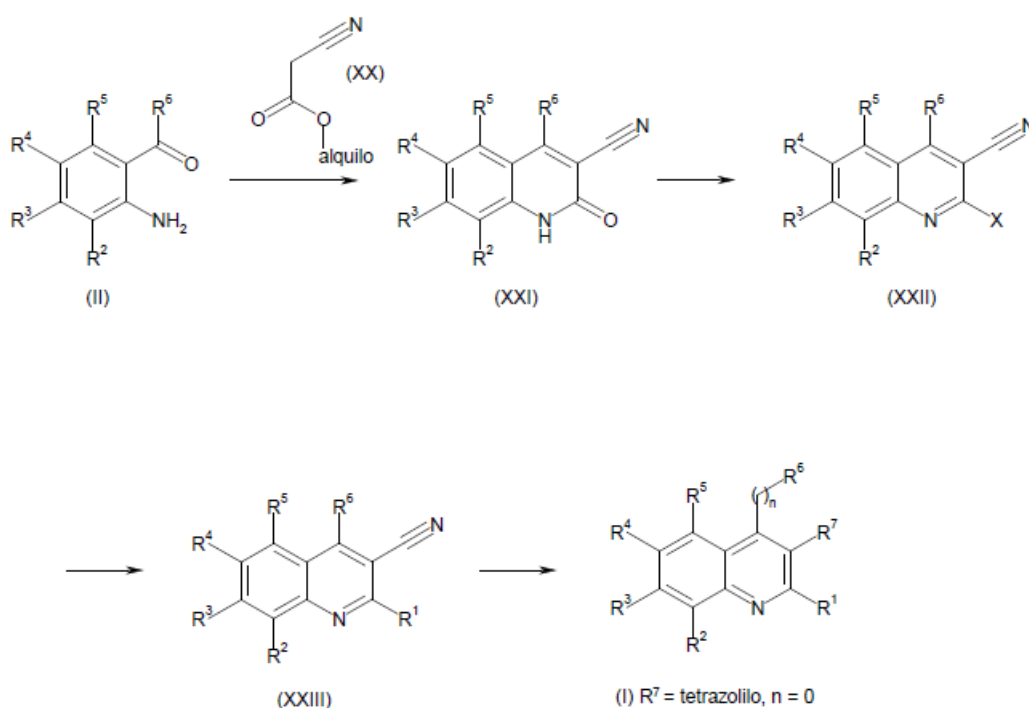


Por reacción de los derivados de la fórmula (XV) con cloruros de alquil-malonilo de la fórmula (V) en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, se obtienen los compuestos de la fórmula (XVII), que pueden ciclarse para generar las

quinolinonas de la fórmula (XVIII). Esta ciclación puede efectuarse con hidruro sódico en un disolvente aprótico polar, por ejemplo DMSO. La conversión de los compuestos de la fórmula (XVIII) en derivados de la fórmula (XIX), en la que X es Cl u OTf, y posterior conversión en los derivados de la fórmula (XVI) y finalmente en los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es $-\text{COOH}$ y n es el número 1, puede realizarse del modo descrito en el esquema 2.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es tetrazolilo y n es el número 0, pueden obtenerse con arreglo al esquema 8.

Esquema 8

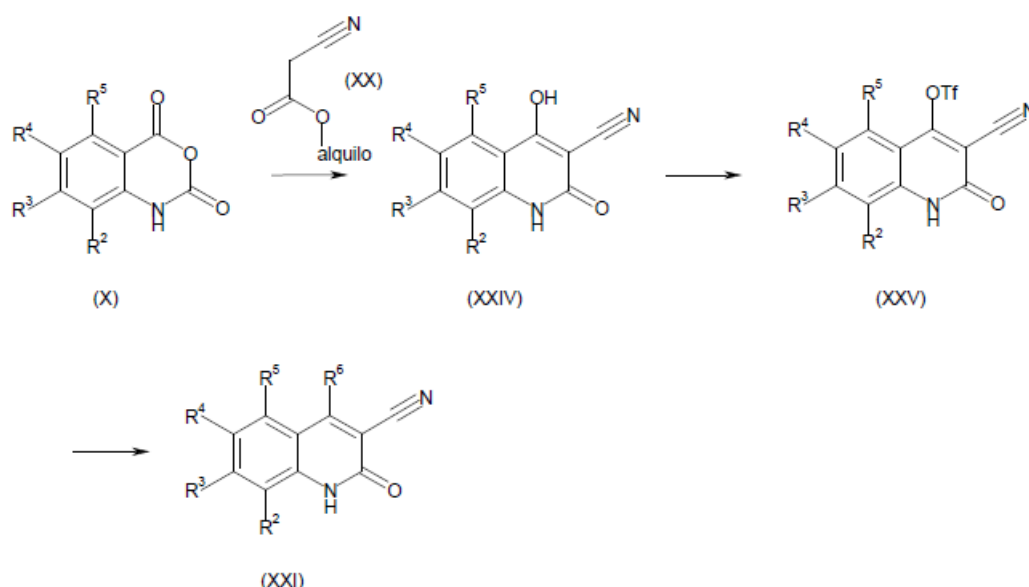


Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con ésteres del ácido cianoacético de la fórmula (XX), formándose las quinolinonas de la fórmula (XXI). Esta transformación puede realizarse en presencia de cloruro de cerio (III) heptahidratado a temperatura elevada, opcionalmente en un horno microondas. La conversión de las quinolinonas de la fórmula (XXI) en compuestos de la fórmula (XXII), en la que X es Cl u OTf, y la posterior reacción de desplazamiento nucleófilo para introducir los sustituyentes R^1 , puede realizarse del modo descrito en el esquema 2. Por reacción de los derivados de la fórmula (XXIII) con la azida de trimetil-

estaño en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, a temperatura elevada se obtienen los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es tetrazolilo y n es el número 0.

Una obtención alternativa de los compuestos de la fórmula (XXI) se describe en el esquema 9.

Esquema 9



5

Las 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-dionas de la fórmula (X) pueden hacerse reaccionar con ésteres del ácido cianoacético de la fórmula (XX), formándose las quinolonas de la fórmula (XXIV), que pueden hacerse reaccionar con la N-fenilbis-(trifluormetanosulfonimida) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, formándose los derivados de la fórmula (XXV). Los compuestos de la fórmula (XXV) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (XXI) por reacción con un ácido arilborónico o derivados éster de ácido arilborónico aplicando las condiciones de reacción de Suzuki, empleando un catalizador de paladio, por ejemplo el tetra-

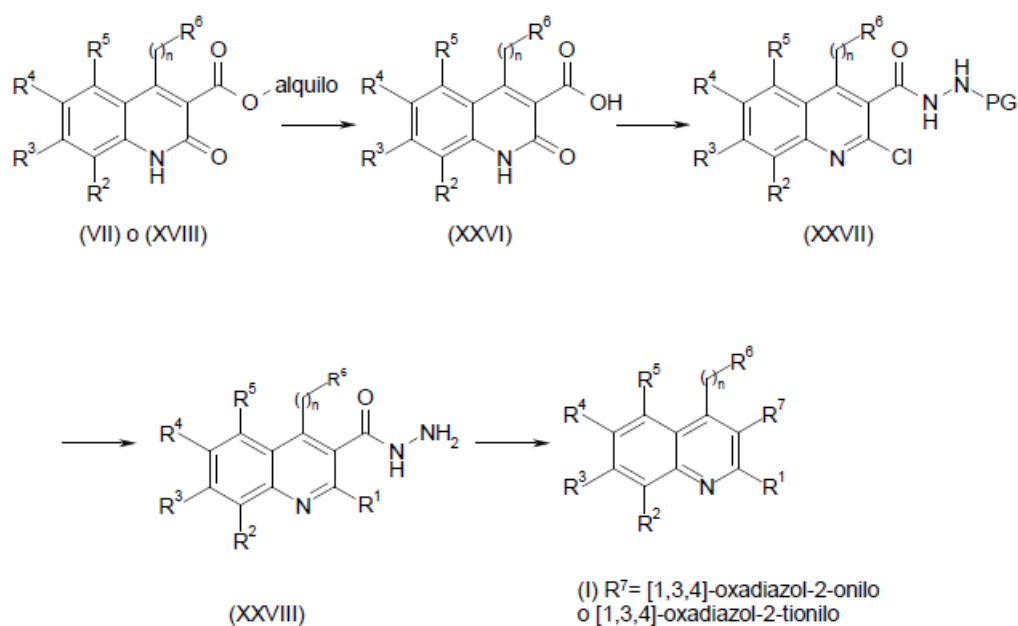
10

kis(trifenil-fosfina)paladio(0), y una base del tipo carbonato potásico o fosfato potásico. La conversión de los derivados de la fórmula (XXI) en los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es tetrazolilo y n es el número 0 se describe en el esquema 8.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 10.

15

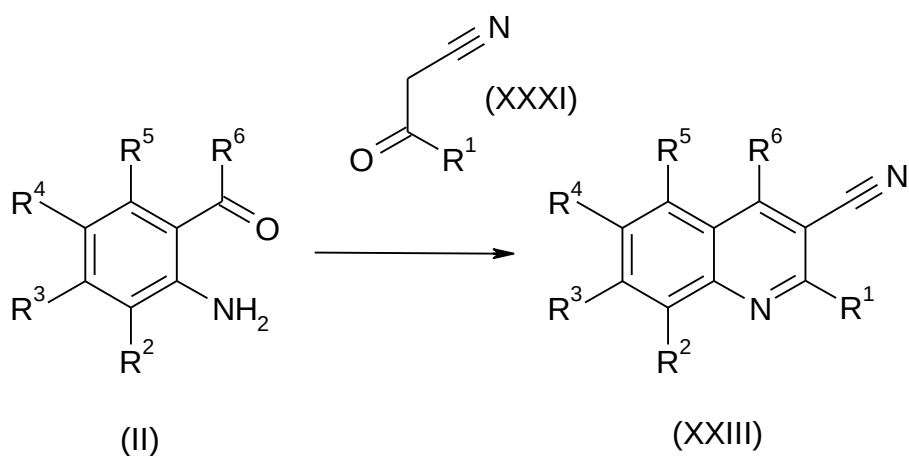
Esquema 10



Los derivados de la fórmula (VII) o (XVIII) pueden hacerse reaccionar con hidróxido de litio en un disolvente de tipo metanol o etanol a temperatura elevada, formándose los ácidos carboxílicos de la fórmula (XXVI). Para convertir los compuestos de la fórmula (XXVI) en derivados de la fórmula (XXVII), en la que PG es un grupo protector, se harán reaccionar en primer lugar con oxicloruro de fósforo y después con una hidrazina protegida de modo adecuado. Si PG significa un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y se introducen aminas secundarias cíclicas o acíclicas como sustituyentes R¹, la eliminación del grupo protector y el desplazamiento nucleófilo pueden realizarse en un paso, generándose los compuestos de la fórmula (XXVIII). Los compuestos de la fórmula (XXVIII) pueden hacerse reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol o 1,1'-tio-carbonildiimidazol en presencia de una base de tipo trietil-amina y en un disolvente de tipo THF, obteniéndose compuestos de la fórmula (I), en la que R⁷ es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-tion-ilo.

Como alternativa al método descrito en el esquema 8, los compuestos de la fórmula (XXIII) pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 11.

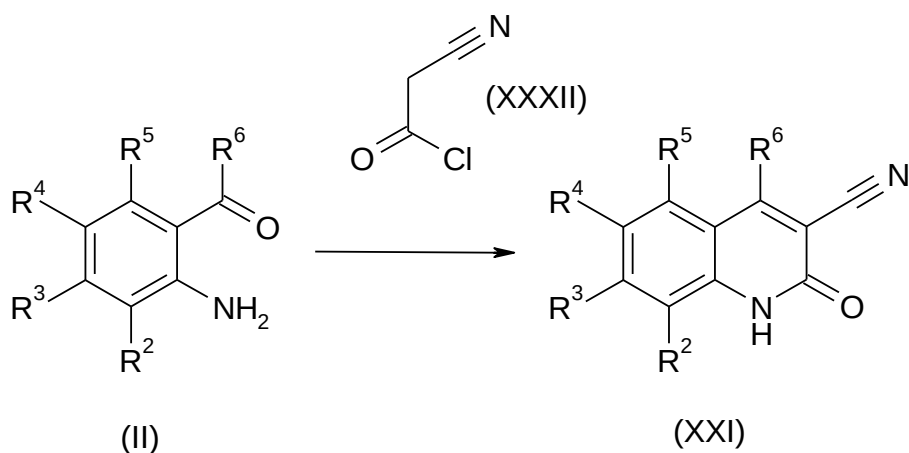
Esquema 11



Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con los β -ceto-nitrilos (XXXI), formándose los derivados (XXIII). Esta transformación puede efectuarse en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido metanosulfónico, en to-
5 lueno a reflujo, empleando una trampa Dean-Stark para eliminar el agua.

Como alternativa a las obtenciones descritas en los esquemas 8 y 9, las quinolonas de la fórmula (XXI) pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 12.

Esquema 12

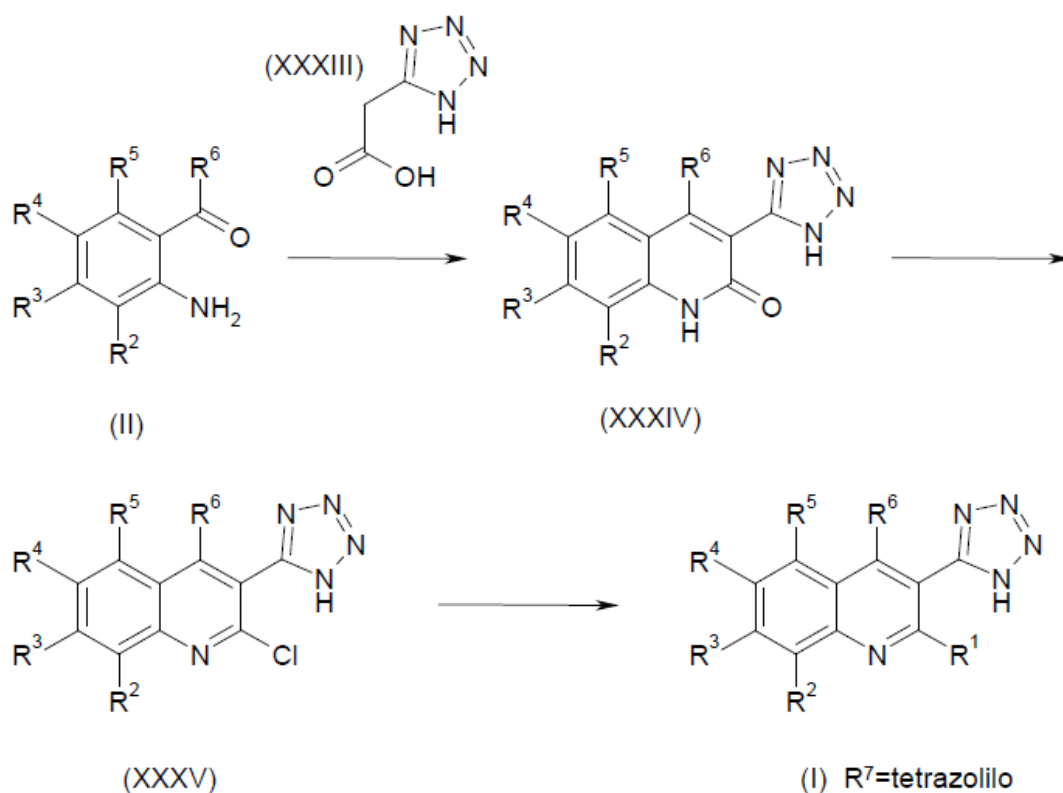


10

Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con el cloruro de ciano-acetilo (XXXII) en presencia de una base de tipo trietilamina, obteniéndose compuestos de la fórmula (XXI).

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es tetrazolilo y n es el número
15 0, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 13.

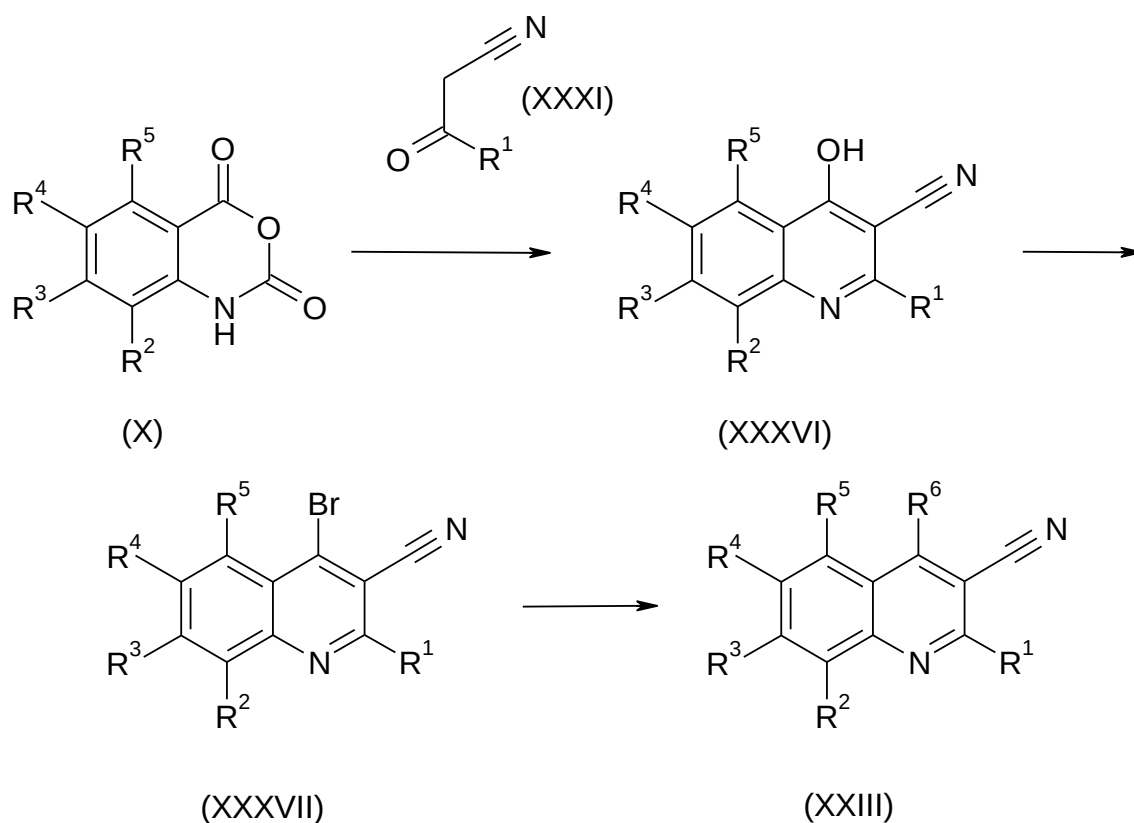
Esquema 13



Las aminobenzofenonas de la fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con el ácido (1H-tetrazol-5-il)-acético (XXXIII) en presencia del anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico en acetato de etilo como disolvente, formándose los compuestos de la fórmula (XXXIV). Los derivados (XXXIV) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (XXXV) por reacción con oxicloruro de fósforo. Los compuestos de la fórmula (XXXV) pueden hacerse reaccionar con aminas, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, generándose los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 significa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido.

Como alternativa a los métodos descritos en los esquemas 8 y 11, los compuestos de la fórmula (XXIII) pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 14.

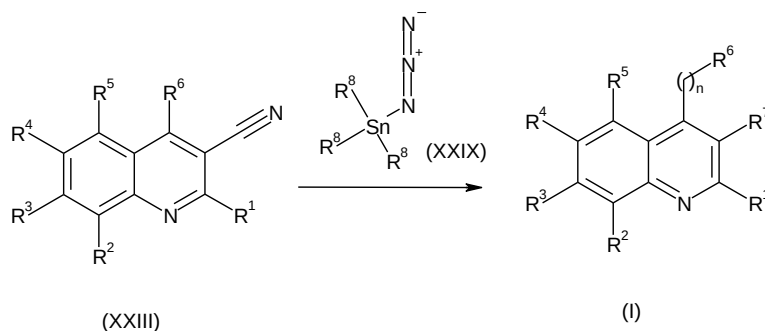
Esquema 14



Las 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-dionas de la fórmula (X) pueden hacerse reaccionar con β-cetonitrilos (XXXI) en presencia de una base de tipo trietilamina, formándose los compuestos de la fórmula (XXXVI), que pueden hacerse reaccionar con tribromuro de fósforo, generándose los derivados de la fórmula (XXXVII). Los compuestos de la fórmula (XXXVII) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (XXIII) por reacción con un ácido arilborónico o derivados éster de ácido aril-borónico aplicando las condiciones de una reacción de Suzuki, empleando un catalizador de paladio, por ejemplo el tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) y una base de tipo carbonato de cesio.

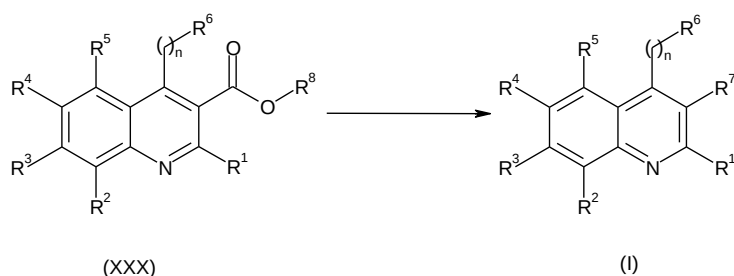
Es también una forma de ejecución de la presente invención un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida anteriormente, que consiste en la reacción de

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



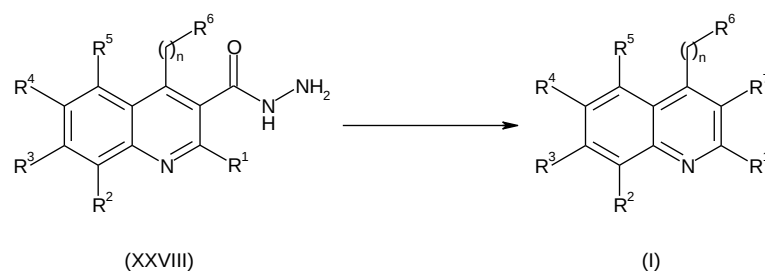
en particular en un disolvente, en especial xileno, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo, en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n tienen los significados aquí definidos, R⁷ es tetrazolilo y R⁸ es alquilo, en especial metilo; o

5 b) un compuesto de la fórmula (XXX) en presencia de base o un ácido;



en particular en presencia de hidróxido sódico o potásico, en mezclas de disolventes que contienen agua-etanol o agua-metanol, o en presencia de yoduro de litio en piridina, a una temperatura comprendida entre t.amb. y la temperatura de reflujo, o en
10 las que R⁸ es tert-butilo, en presencia de un ácido del tipo HCl, en un disolvente de tipo dioxano o con TFA en un disolvente de tipo DCM, en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n tienen los significados aquí definidos y en las que R⁷ es -COOH y R⁸ es alquilo, en especial metilo, etilo o tert-butilo; o

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



en particular en presencia de una base de tipo trietilamina y en un disolvente de tipo THF, en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n tienen los significados aquí definidos y en las que R^7 es 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-onilo o 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

De igual manera es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la fórmula (I) definida previamente y un vehículo terapéuticamente inerte.

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

Son enfermedades hepáticas especiales las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, de modo más especial la esteatohepatitis no alcohólica.

Son lipodistrofias especiales la lipodistrofia genética y la yatrogénica.

Son enfermedades oculares especiales las debidas la proliferación epitelial y la angiogénesis, en especial la degeneración macular y la retinopatía.

Son enfermedades pulmonares especiales el asma, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Son enfermedades renales crónicas especiales la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad del riñón poliquístico y la nefritis tubulointersticial crónica inducida por las drogas o por los tóxicos.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican

inflamación, esteatosis y/o fibrosis, el síndrome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la
5 obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

10 La presente invención se refiere en especial al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.
15

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto
20 de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, el síndrome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto
25 de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario
30 poliquístico.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

5 Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

 Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la lipodis-
10 trofia.

 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, el sín-
15 drome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la disli-
20 pidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

 La presente invención se refiere en especial al uso de un compuesto de la
25 fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica. Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis
30 de la esteatohepatitis no alcohólica.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia.

Es también objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, el síndrome metabólico, la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también una forma de ejecución de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también una forma de ejecución de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también una forma de ejecución de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, si se obtiene por uno cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

5 Se analiza la actividad de los compuestos contra la FABP4 humana (huFABP4) y/o la FABP5 humana (huFABP5) en ensayos de transferencia energética de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) del terbio (Tb), en los que se hace el seguimiento de la unión directa del ácido graso marcado con Bodipy sobre las proteínas FABP marcadas con His6 (la huFABP4 se expresa en el laboratorio en *E. coli* y se purifica, la huFABP5 se adquiere a la empresa Cayman Chemical Co., nº de cat. 10010364), unidas al anticuerpo anti-marcador His6 marcado con terbio. Los resultados (lecturas) del ensayo reflejan la transferencia de energía, una vez realizada la unión del ligando con la proteína FABP, desde la molécula del dador terbio hacia el resto Bodipy del aceptor. La concentración final de ligando (125 nM) se aproxima al
15 valor Kd de cada proteína.

Las soluciones patrón de los compuestos (1,8 mM) en DMSO se diluyen en serie por 3 para formar diez concentraciones con DMSO del 100 % (concentración final de compuesto: de 50 µM a 0,003 µM). Se pipetea sucesivamente 1 µl de estas soluciones del compuesto y 1 µl de ácido graso marcado con Bodipy 4,5 µM en
20 DMSO 100% (Bodipy FL C11, nº de cat. D3862, Invitrogen) en los hoyos de placas de polipropileno negro de 384 hoyos (Thermo Matrix, nº de cat. 4344). Después se añaden las proteínas FABP4 o FABP5 (28 µl de proteína 64 nM en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ-globulina, DTT 1 mM, 0,012% de NP40, concentración final de la proteína: 50 nM). Los materiales en blanco (control) del ensayo contienen ligando, pero no proteína. Los controles neutros contienen ligando, pero no compuesto. Una vez añadido el reactivo de detección (anti-cuerpo antiHis6 de Tb, Columbia Biosciences, TB-110, 6 µl de una solución 24 nM del anticuerpo en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ-globulina, concentración final del anticuerpo anti-His6 de Tb: 4 nM), se centrifugan las placas a 1000 rpm durante un minuto. Después de la incubación a
25 temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos, se leen las placas con un
30

lector Envision (Perkin Elmer, longitud de onda de extinción: 340 nm, de emisión: 490 nm y 520 nm, lapso temporal: 100 µs; marco temporal: 200 µs, 50 flashes).

Las condiciones finales del ensayo son: proteína FABP 50 nM, ácido graso marcado con Bodipy 125 nM, 0,009% (vol./vol.) de NP40, 5,5% (vol./vol.) de DMSO en un volumen final total del ensayo de 36 µl. El ensayo se realiza por triplicado.

La proporción relativa de unidades de fluorescencia (RFU) (520 nm * 10000/488 nm) se emplea para calcular la inhibición porcentual: $100 - (\text{relación de RFU entre compuesto y material en blanco} / \text{control neutro} - \text{blanco}) * 100$. Después se ajustan estos valores de inhibición porcentual a curvas de dosis-respuesta aplicando un modelo lógico de 4 parámetros (modelo Hill sigmoidal de dosis-respuesta). Los valores IC₅₀ reflejan las concentraciones compuesto asociadas a una inhibición del 50% de la actividad de la proteína con respecto a la inhibición causada por los controles neutros.

ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, µM	IC50 h-fabp5- ecoli-r, µM	ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, µM	IC50 h-fabp5- ecoli-r, µM
1	0,0424	4,786	65	0,0665	0,235
2	0,0512	2,62	66	0,0445	8,424
3	0,216	20,98	67	0,0454	0,182
4	0,125	6,41	68	0,0408	0,205
5	0,0755	1,0935	69	0,294	16,34
6	0,057	2,802	70	0,0619	0,257
7	3,964		71	2,909	10,83
8	0,0671	7,101	72	0,0343	0,615
9	0,729	10,34	73	0,0468	1,237
10	0,112	3,218	74	0,0405	0,694
11	0,131	18,56	75	0,0937	0,765
12	0,283		76	0,0602	0,184
13	0,165	2,685	77	0,0705	0,386
14	0,0821	4,891	78	0,0398	1,8073
15	0,0449	4,329	79	0,246	13,95
16	0,0947	5,195	80	0,093	6,09

ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5- ecoli-r, μ M	ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5- ecoli-r, μ M
17	0,169	19,87	81	0,0635	9,956
18	0,0429	10,7	82	0,126	11,33
19	0,0275	0,618	83	0,093	14,5
20	0,152	16,47	84	0,0683	0,134
21	0,0617	0,294	85	0,0423	0,314
22	0,0534	0,459	86	0,0524	0,414
23	0,0517	0,952	87	0,785	4,016
24	0,074	0,179	88	0,423	1,939
25	0,114	5,798	89	0,902	1,381
26	0,172	8,54	90	0,3772	3,0951
27	0,0828	0,518	91	0,0193	1,0644
28	0,0505	0,211	92	0,0867	4,3067
29	0,0974	3,678	93	0,0256	2,385
30	2,055		94	0,0289	2,1291
31	0,06115	9,227	95	0,765	7,8007
32	0,07035	28,575	96	0,0663	2,2954
33	0,212	18,98	97	0,0317	1,4315
34	0,0822	17,96	98	1,392	2,1168
35	0,0889	10,8	99	1,339	3,01
36	0,166	6,182	100	0,0439	0,1634
37	0,22	15,19	101	0,0103	0,1637
38	9,248		102	0,0326	0,0961
39	0,999	19,32	103	0,025	0,0638
40	0,0548	0,251	104	0,0218	0,1753
41	0,0533	0,587	105	0,0273	0,1396
42	0,0561	4,56	106	0,0165	0,0798
43	0,0819	1,334	107	0,0133	0,0623
44	0,0677	0,128	108	0,0132	0,0512
45	0,0591	0,136	109	0,0128	0,2784
46	0,127	10,09	110	0,0336	0,336
47	0,0654	4,054	111	0,0205	0,4147
48	0,0769	7,54	112	0,0247	0,1311

ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r, μM	ej.	IC50 h-fabp4- ecoli-r, μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r, μM
49	0,0859	39,28	113	0,0255	0,1521
50	0,0361	0,183	114	0,0255	0,2438
51	0,0352	0,266	115	0,1677	0,2618
52	0,0445	1,402	116	0,0123	0,4593
53	0,0956	8,392	117	0,0316	0,6545
54	0,0561	0,181	118	0,0184	0,3302
55	0,0507	0,235	119	0,0209	0,6975
56	0,0498	0,365	120	0,0214	0,9824
57	0,0477	1,555	121	0,0111	0,2039
58	0,0476	1,558	122	0,0356	0,2178
59	0,0603	0,159	123	0,0867	2,9036
60	0,0603	10,12	124	0,028	5,7926
61	0,109	3,695	125	0,0297	4,5218
62	0,272	19,27	126	0,0176	2,3833
63	0,124	14,19	127	0,0846	2,5497
64	0,0608	0,285	128	0,1693	0,0689

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores IC_{50} (inhibición de la FABP4) comprendidos entre 0,000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 500 μM , los compuestos más especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,00005 μM y 5 μM .

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores IC_{50} (inhibición de la FABP5) comprendidos entre 0,000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 500 μM , los compuestos más especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,00005 μM y 50 μM .

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por

ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej.

en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

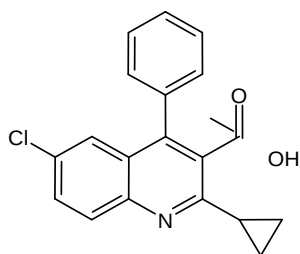
Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes de tipo 2 (por ejemplo, pero sin limitarse a ellas: la retinopatía diabética, la neuropatía diabética y la nefropatía diabética), las enfermedades de la arteria coronaria, la obesidad y las enfermedades inflamatorias subyacentes, las enfermedades inflamatorias crónicas y las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

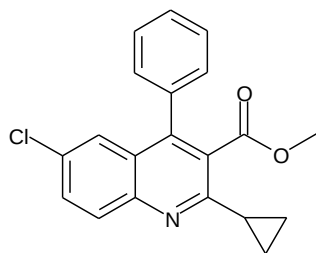
En el caso de que los ejemplos de obtención den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en la presente o por métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

Ejemplos

Ejemplo 1: ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico

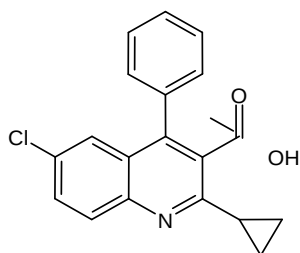


Paso A: 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo y 5 ml de capacidad se introducen la (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona (100 mg, 432 μ moles, 1,00 equiv.) y el 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (79,8 mg, 561 μ moles, 1,3 equiv.) con EtOH (1,5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añade el triflato de iterbio
5 (26,9 mg, 43,2 μ moles, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se forma un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se lava con etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (67 mg, 46%) en forma de polvo blanco.

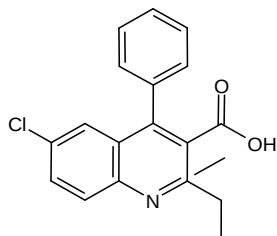
Paso B: ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico



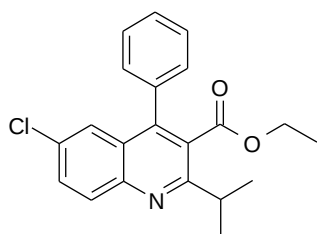
10

Se mezcla el 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (67 mg, 198 μ moles, 1,00 equiv.) con metanol (1,6 ml), generándose una suspensión blanca. Se añaden dos gotas de THF para ayudar a la solubilización. Se disuelve KOH (91 mg, 1,62 mmoles, 8,18 equiv.) en agua (140 μ l) y se añade a la mezcla
15 reaccionante. Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C, formándose una solución incolora, que se agita a 65°C durante 50 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en agua. Por acidificación con HCl (6 N) a pH 1 se forma un precipitado blanco, que se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenilquinolina-3-carboxílico (50 mg, 77%) en forma de polvo
20 blanco. EM (ESI): 324,2 (M+H)⁺.

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

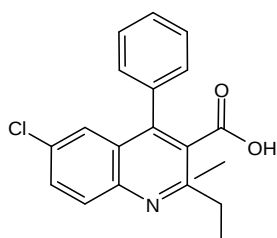


Paso A: 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



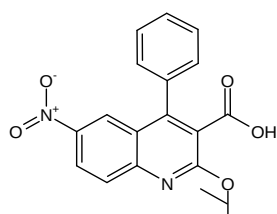
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, paso A, empleando la (2-amino-5-clorofenil)(fenil)-metanona y el 3-isopropil-3-oxopropanoato de etilo como materiales de partida.

Paso B: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



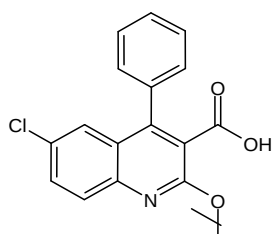
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, paso B, a partir del 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo. EM (ESI): 326,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: ácido 2-etoxi-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



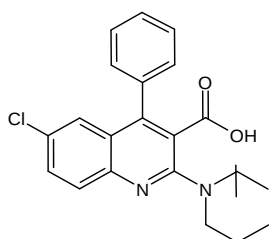
Se suspende una solución del 2-cloro-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,028 mmoles) en etanol y se trata con KOH 3 N (0,1 ml, 10,7 equiv.). Se calienta la mezcla a 80°C durante 24 h, se le añade más KOH 3 N (0,1 ml, 10,7 equiv.) y se continúa la agitación a 80°C durante 24 h más. Se diluye la mezcla con agua y se acidifica a un pH de 1 con HCl 1 N. Se extrae la suspensión con diclorometano y se concentran los extractos, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,6 mg, 82%) en forma de polvo blanco. EM (ESI): 339,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: ácido 2-etoxi-6-cloro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

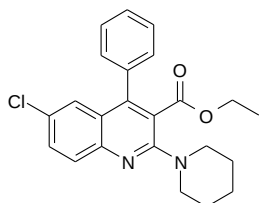


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3, empleando el 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B) como material de partida. EM (ESI): 328,2 (M+H)⁺.

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

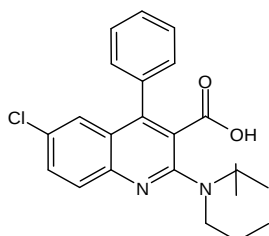


Paso A: 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



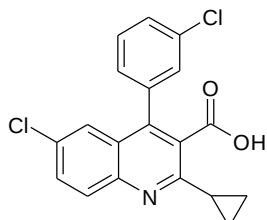
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso A, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B) y la piperidina.

Paso B:



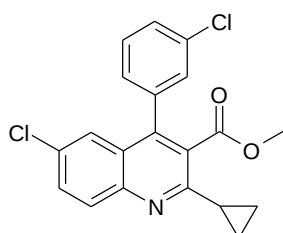
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, paso B, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo. EM (ESI): 367,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclo-propil-quinolina-3-carboxílico



5

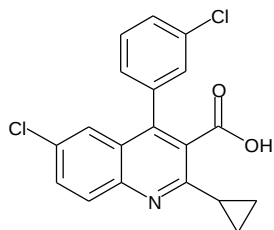
Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



A una mezcla de la (2-amino-5-clorofenil)(3-clorofenil)-metanona (81 mg, 0,31 mmoles, 1 equiv.) y el 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (56,2 mg, 0,40 mmoles, 1,3 equiv.) en etanol (3 ml) se le añade el triflato de iterbio (19 mg, 0,03 mmoles, 0,1 equiv.) y se agita la solución amarilla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el precipitado resultante y se lava con una pequeña cantidad de etanol, obteniéndose el producto deseado (49 mg, 43%) en forma de sólido blanco, que no requiere ninguna purificación más. EM (ESI): 372,1 (M+H)⁺.

15

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico

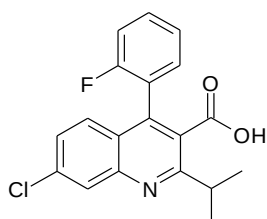


A una suspensión blanca de 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropilquinolina-3-carboxilato de metilo (45 mg, 0,12 mmoles, 1 equiv.) en etanol (2 ml) se le añade NaOH 1 N (604 µl, 0,60 mmoles, 5 equiv.) y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la solución transparente a temperatura ambiente

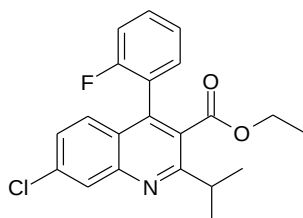
20

y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con agua y se ajusta el pH a 3 con HCl 1 N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (x 3), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (mezcla 1:1 de acetato de etilo:heptano con un 5 % de AcOH), obteniéndose el ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico (32 mg, 74%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 358,1(M+H)⁺.

Ejemplo 7: ácido 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

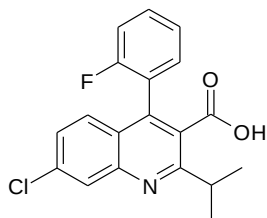


10 Paso A: 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo



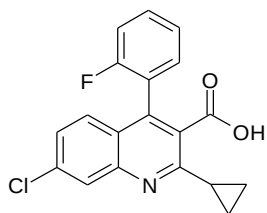
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso A, a partir de una mezcla de la (2-amino-4-cloro-fenil)-(2-fluor-fenil)-metanona y el 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo. Sólido blanco. EM (ESI): 372,1 (M+H)⁺.

15 Paso B: ácido 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

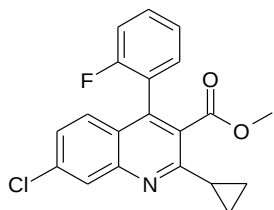


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 344,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 8: ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluorfenil)-quinolina-3-carboxílico

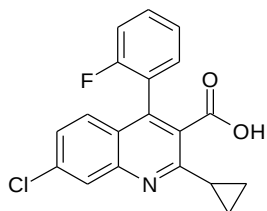


Paso A: 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso A, a
5 partir de una mezcla de la (2-amino-4-cloro-fenil)-(2-fluor-fenil)-metanona y el 3-ciclopropil-3-oxo-propionato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 356,1 (M+H)⁺.

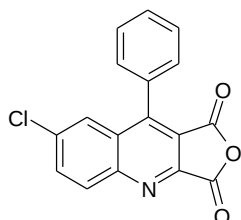
Paso B: ácido 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a
10 partir de una mezcla del 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 342,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

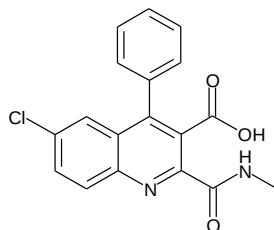
Paso A: 7-cloro-9-fenil-furo[3,4-b]quinolina-1,3-diona



15 En una atmósfera inerte de N₂ se añade anhídrido acético (288 µl, 3,0 mmoles) a una suspensión agitada del ácido 6-cloro-4-fenilquinolina-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0,31 mmoles) en dimetoxietano (1 ml) y a continuación se añade piridina (49 µl, 0,61 mmoles) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante a temperatu-

ra ambiente durante una noche, se filtra el sólido resultante, se lava con éter y se seca con aire, obteniéndose 68 mg (72%) de un sólido blanco.

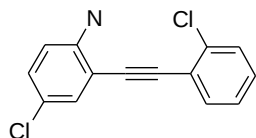
Paso B: ácido 6-cloro-2-metilcarbamoyl-4-fenilquinolina-3-carboxílico



5 A una solución de la 7-cloro-9-fenilfuro[3,4-b]-quinolina-1,3-diona (100 mg, 0,32 mmoles, 1 equiv.) en THF (2 ml) se le añade la metil-amina (2 M en THF, 807 μ l, 1,61 mmoles, 5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se filtra el precipitado resultante y se lava con éter. Se purifica el sólido por cromatografía de columna flash (AcOH al 10% en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigra-
10 fiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): 338,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 10: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclo-propil-quinolina-3-carboxílico

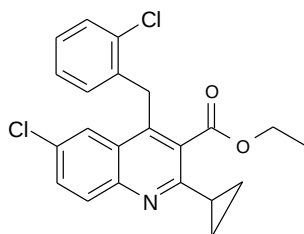
Paso A: 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina



15 En atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de la 4-cloro-2-yodo-fenilamina (500 mg, 1,97 mmoles) en dimetilformamida (4 ml) se le añade a t.amb. el PdCl₂(PPh₃)₂ (7 mg, 0,02 mmoles) y a continuación se le añaden el yoduro de cobre (I) (3,7 mg, 0,02 mmoles), el 1-cloro-2-etinil-benceno (0,28 ml, 2,36 mmoles) y la dietilamina (1,65 ml, 15,78 mmoles). Se purga la mezcla reaccionante resultante con
20 nitrógeno y se calienta a 50°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (elución con EtOAc al 4% en hexano), obteniéndose la 4-cloro-2-(2-cloro-

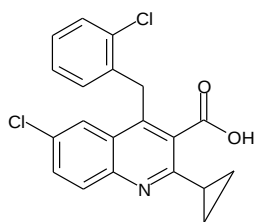
feniletinil)-fenilamina (320 mg, rendimiento = 62%) en forma de sólido blanco mate.
CL-EM: 262 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo



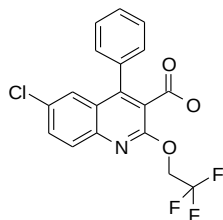
5 A una solución de la 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (100 mg, 0,38 mmoles, 1 equiv.) y el 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (89,4 mg, 0,57 mmoles, 1,5 equiv.) en EtOH anhidro (5 ml) se le añade el p-TsOH.H₂O (72,6 mg, 0,38 mmoles, 1 equiv.) y se mantiene la mezcla a refluxo durante 16 h. Después de enfriar, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se diluye con acetato de etilo. Se lava
10 la mezcla con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 3% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo (33 mg, 22%) en forma de sólido amarillo pálido. EM (ESI): 400,0 (M+H)⁺.

15 Paso C: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxílico

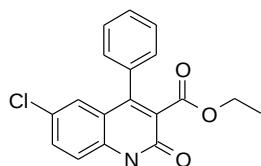


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 372,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 11: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

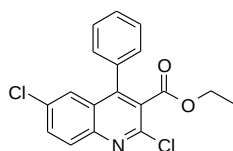


Paso A: 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo



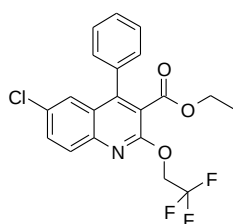
En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de la (2-amino-5-cloro-fenil)-fenil-
metanona (5 g, 21,58 mmoles) y malonato de dietilo (4,565 ml, 30,21 mmoles) se le
añade el DBU (0,45 ml, 3,02 mmoles) y se agita la mezcla a 180-190°C durante 16 h.
Después de enfriar se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash
(gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano),
obteniéndose el 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo puro
(3,5 g, 49%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 328 (M+H)⁺.

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



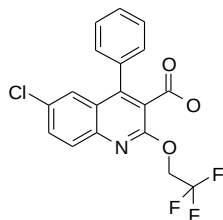
Se añade el POCl₃ (15 ml) al 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-
carboxilato de etilo (3 g, 9,15 mmoles) y se mantienen a reflujo durante 1 h. Se enfría
la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua fría, se ajusta el
pH a 7 con una solución de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Se lava la
fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío,
formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash
(gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 10% en he-
xano), obteniéndose el 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo puro (2 g,
63%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM: 346 (M+H)⁺.

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



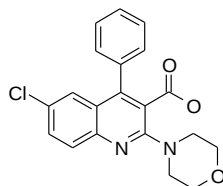
A la solución agitada del 2,2,2-trifluor-etanol (0,051 ml, 0,69 mmoles) en 4 ml de DMF, se le añade en porciones a 0°C el NaH (28 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,58 mmoles) en 2 ml de DMF
5 seca. Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 5 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluye con más agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 5% en
10 hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo (140 mg, 59%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 410 (M+H)⁺.

Paso C: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

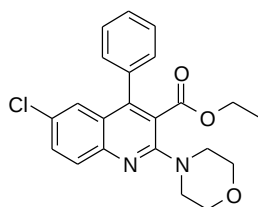


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a
15 partir de una mezcla del 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (19,2 mg, 17%). CL-EM: 382 (M+H)⁺.

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



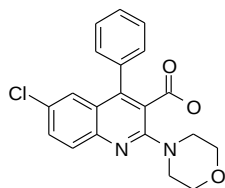
20 Paso A: 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



En un tubo sellado, a una solución agitada del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 100 mg, 0,29 mmoles) se le añade la morfolina (0,038 ml, 0,43 mmoles). Se agita la mezcla a 150°C durante 3 h. Después de enfriar, se diluye esta mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (65 mg, 57%) en forma de sólido amarillo pálido.

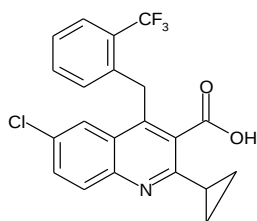
CL-EM: 397 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

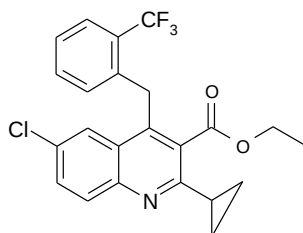


A una solución agitada del 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,25 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade a t.amb. una solución de NaOH 1 N (1,26 ml, 1,26 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, formándose un residuo en bruto, que se diluye con agua. Se lava la fase acuosa con acetato de etilo para eliminar las impurezas no polares y se ajusta el pH a 4-3 con ácido cítrico del 10% con enfriamiento. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, generándose un residuo en bruto que se purifica por HPLC preparativa y a continuación por CCF preparativa, obteniéndose el ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico puro en forma de sólido amarillo pálido (14 mg, 15%). CL-EM: 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluor-metil-bencil)-quinolina-3-carboxílico

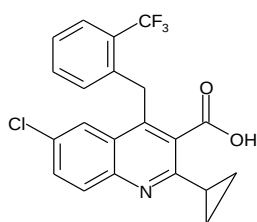


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo



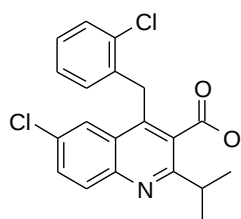
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B,
5 a partir de una mezcla de la 4-cloro-2-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)anilina (obtenida de modo similar al ejemplo 10, paso A, a partir del 1-etinil-2-(tri-fluormetil)benceno y la 4-cloro-2-yodoanilina), el 3-ciclo-propil-3-oxopropanoato de etilo y el pTsOH-H₂O en etanol seco. Sólido blanco mate (25 mg, 11%). EM (ESI): 434,4 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-
10 carboxílico

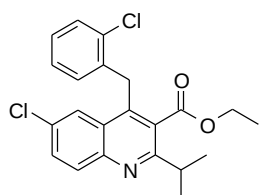


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco. EM (ESI): 406,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 14: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-iso-propil-quinolina-3-carboxílico

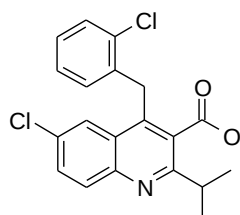


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo



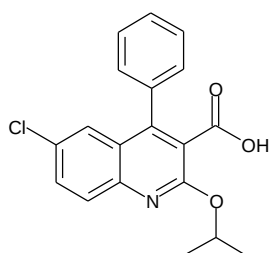
A una solución de la 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 10, paso A, 100 mg, 0,38 mmoles) y el 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,092 ml, 0,57 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml) se le añade el p-TsOH-H₂O (72,56 mg, 0,38 mmoles) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 72 h. Después de enfriar, se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (elución con EtOAc al 3% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo (35 mg, rendimiento = 23 %) en forma de sólido pegajoso amarillo. CL-EM: 402 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

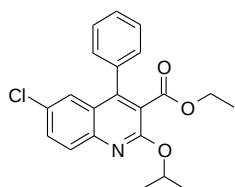


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,074 mmoles) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco (16 mg, 57%) CL-EM: 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 15: ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

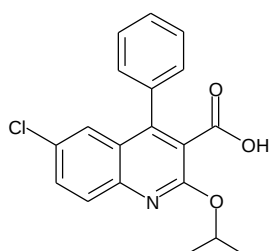


Paso A: 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



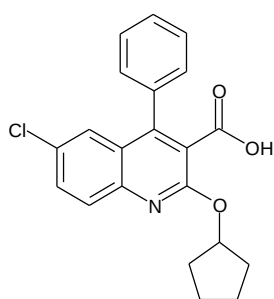
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B) y el propan-2-ol. Sólido amarillo (35 mg, 33%). CL-EM: 370 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

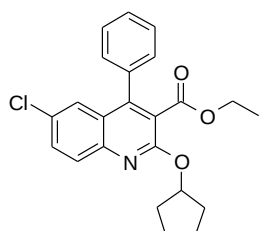


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (17,2 mg, 47%). CL-EM: 342 (M+H)⁺.

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



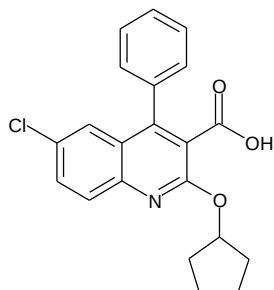
Paso A: 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo des-

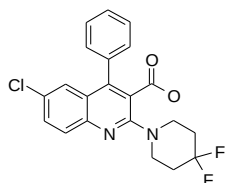
crito en el ejemplo 11, paso B) y el ciclopentanol. Líquido pegajoso incoloro. (50 mg, 44%). CL-EM: 396 (M+H)⁺.

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



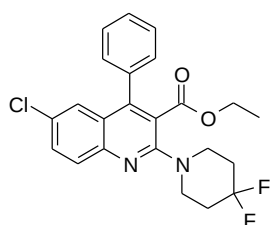
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (28,5 mg, 77%). CL-EM: 368 (M+H)⁺.

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



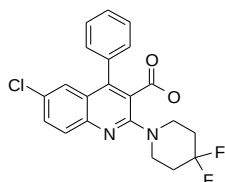
10

Paso A: 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



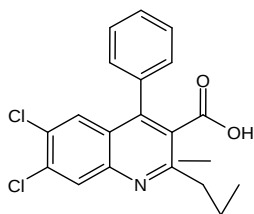
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B) y la 4,4-difluor-piperidina. Sólido amarillo pálido (110 mg, 44%). CL-EM: 431 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

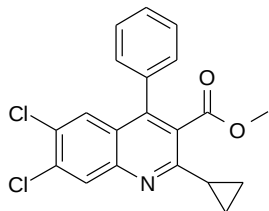


- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo y NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido (55 mg, 74%). CL-
5 EM: 403 (M+H)⁺.

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

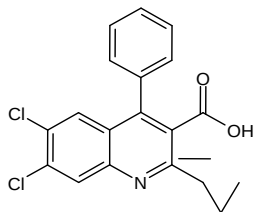


Paso A: 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



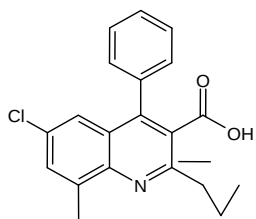
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso A, a partir de una mezcla de la (2-amino-4,5-dicloro-fenil)-fenil-metanona y el 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de metilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 372,1 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

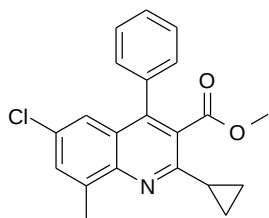


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y KOH en una mezcla de etanol/agua. Sólido blanco. EM (ESI): 358,0 (M+H)⁺.

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

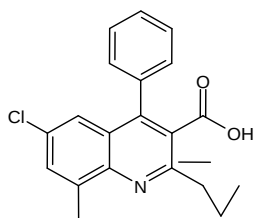


Paso A: 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



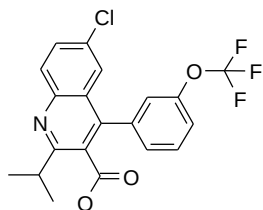
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso A, a
5 partir de una mezcla de la (2-amino-5-cloro-3-metil-fenil)-fenil-metanona y el 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 352,2 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

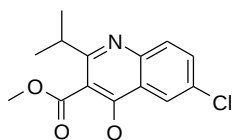


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a
10 partir de una mezcla del 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y KOH en una mezcla de etanol/agua. Sólido blanco. EM (ESI): 338,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluor-metoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico

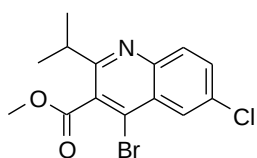


15 Paso A: 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



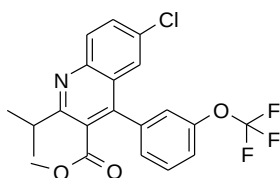
En atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada del 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (34,8 ml, 242,94 mmoles) en 30 ml de dimetil-acetamida se le añade en porciones a 0°C el hidruro sódico (del 60%, 972 mg, 24,9 mmoles), se agita a t.amb. durante 30 min y a continuación se le añade la 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (4,0 g, 20,24 mmoles) en dimetil-acetamida (34 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 120°C durante 1 h, controlada por análisis CCF, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía de columna flash (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con EtOAc al 40% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (2,2 g, 39%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 280 (M+H)⁺.

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



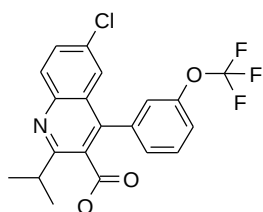
A una solución agitada del 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 2,86 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade a 25°C el POBr₃ (1,23 g, 4,3 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante resultante a reflujo durante 6 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua fría, se extrae con DCM, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (eluyendo con EtOAc al 5% en hexano a través de gel de sílice de malla 100-200), obteniéndose el 4-bromo-6-cloro-2-iso-propil-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (500 mg, 51%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 343 (M+H)⁺.

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



En un tubo sellado se purga con argón durante 20 min una mezcla del 4-bromo-6-cloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmoles), K_2CO_3 (183 mg, 1,31 mmoles) y ácido 3-trifluormetoxifenilborónico (61 mg, 0,35 mmoles) en dimetil-formamida (4 ml), a continuación se añade el $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,04 mmoles), se purga otra vez con argón durante 10 min y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 5 h con agitación. Después de enfriar, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica con vacío y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto. Se purifica este residuo en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con EtOAc al 2% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (65 mg, 35%) en forma de líquido pegajoso de color amarillo pálido. CL-EM: 424 (M+H)⁺.

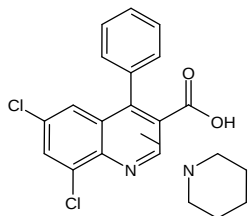
Paso D: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico



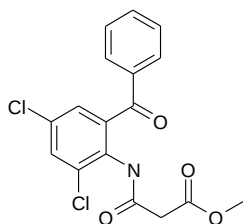
En atmósfera de nitrógeno, a la solución agitada del 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,118 mmoles) en 3 ml de piridina se le añade a t.amb. el yoduro de litio (158 mg, 1,18 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, formándose un residuo en bruto que se diluye con agua y acetato de etilo. Se descarta la fase orgánica y se acidifica la fase acuosa a un pH de 3 con ácido cítrico acuoso del 10% con enfriamiento. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por CCF preparativa (fase móvil: MeOH al 5% en DCM), obteniéndose el ácido 6-

cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico (25 mg, 52%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 410 (M+H)⁺.

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

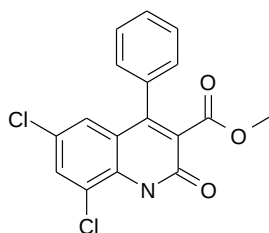


5 Paso A: N-(2-benzoil-4,6-dicloro-fenil)-malonamato de metilo



Se añade por goteo a 0°C el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (317 mg, 249 µl, 2,25 mmoles, 1,2 equiv.) a una solución amarilla de la (2-amino-3,5-dicloro-fenil)-fenil-metanona (500 mg, 1,88 mmoles, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml). Se deja calentar lentamente la solución amarilla a t.amb. Una vez finalizada la reacción se lava la mezcla con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se emplea el residuo restante de color ligeramente marrón (603 mg) para el paso siguiente de la reacción sin más purificación. EM (ESI): 366,0 (M+H)⁺.

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

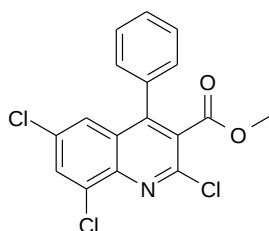


Se suspende el N-(2-benzoil-4,6-dicloro-fenil)-malonamato de metilo en bruto (600 mg, 1,64 mmoles, 1,00 equiv.) del paso A en metanol (16 ml) y se le añade una solución de metanolato sódico en metanol (13,8 ml, 0,5 M, 6,88 mmoles, 4,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a refluxo durante 1 h y se deja enfriar a t.amb. durante una noche. Se elimina la mayor parte del metanol con vacío y se vierte el residuo

restante sobre hielo. Se acidifica la mezcla a un pH de 6 con HCl 1 N y 0,1 N y precipita un sólido ligeramente marrón. Se filtra el sólido, se lava con agua y una pequeña cantidad de MeOH y se seca. Se emplea el compuesto epigrafiado resultante (522 mg, sólido ligeramente marrón) en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

5 EM (ESI): 348,0 (M+H)⁺.

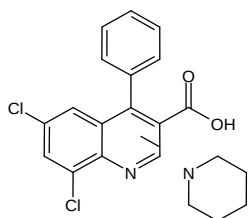
Paso C: 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11, paso B, a partir del 6,8-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo y

10 POCl₃. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 366,0 (M+H)⁺.

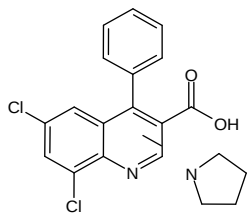
Paso D: ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



En un tubo sellado se agita a 135°C durante 3 h una solución del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (115 mg, 0,314 mmoles, 1,00 equiv.)

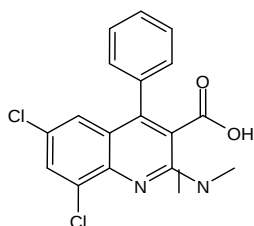
15 y la piperidina (150 mg, 174 µl, 1,76 mmoles, 5,6 equiv.) en piridina (1,5 ml). Se deja enfriar la solución a t.amb. y se le añaden agua fría y hielo. Precipita un sólido ligeramente amarillo que se filtra, se lava con agua y se seca (42 mg, 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de metilo, EM (ESI): 415,3 (M+H)⁺). Se concentran las aguas madres, se añade agua al residuo restante y se ajusta el pH a 2
20 con HCl 0,1 N. Se extrae la mezcla con cloroformo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (64 mg, sólido amarillo). EM (ESI): 401,2 (M+H)⁺.

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



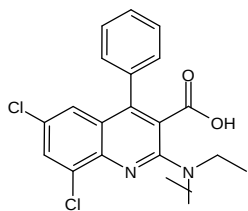
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la pirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 387,2
5 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



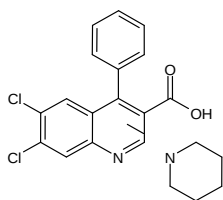
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo
10 descrito en el ejemplo 21, paso C) y la dimetilamina (al 40% en H₂O). Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

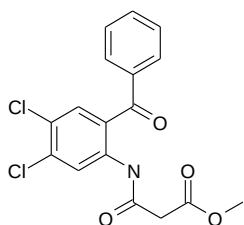


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D,
15 a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la dietilamina. Espuma marrón. EM (ESI): 389,0 (M+H)⁺.

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

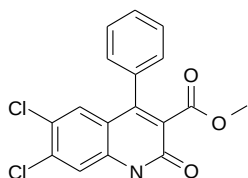


Paso A: N-(2-benzoil-4,5-dicloro-fenil)-malonamato de metilo



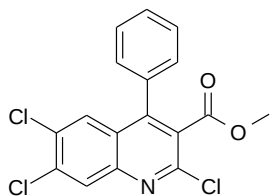
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso A,
5 a partir de la (2-amino-4,5-dicloro-fenil)-fenil-metanona y el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. EM (ESI): 366,0 (M+H)⁺.

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



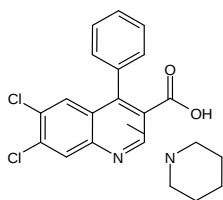
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso B,
10 a partir del N-(2-benzoil-4,5-dicloro-fenil)-malonamato de metilo. EM (ESI): 348,0 (M+H)⁺.

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



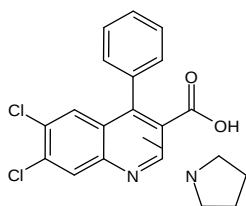
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso C,
15 a partir del 6,7-dicloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. EM (ESI): 348,0 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,7-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y la piperidina. Sólido marrón. EM (ESI): 401,1 (M+H)⁺.

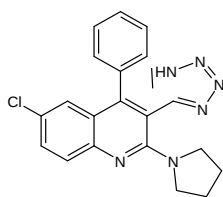
5 Ejemplo 26: ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



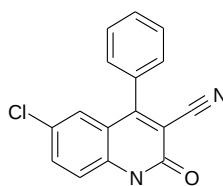
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 25, paso D, a partir del 2,6,7-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 25, paso C) y la pirrolidina. Sólido marrón. EM (ESI): 387,1 (M+H)⁺.

10

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



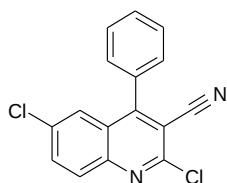
Paso A: 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



15 Se calienta en un microondas a 200°C durante 30 min una mezcla de la (2-amino-5-clorofenil)(fenil)-metanona (1 g, 4,32 mmoles, 1,00 equiv.), el 2-cianoacetato de etilo (2,44 g, 2,3 ml, 21,6 mmoles, 5 equiv.) y cloruro de cerio (III) heptahidratado (322 mg, 863 μmoles, 0,2 equiv.). Se añade agua y se acidifica la mezcla a un pH de

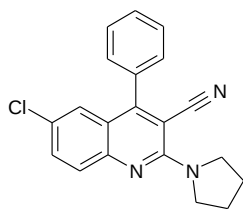
2-3 con HCl 0,1 N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x), se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se tritura el residuo restante con una mezcla de DCM (5 ml) y heptano (2 ml) durante 2 h. Por filtración se obtiene el compuesto epigrafiado (389 mg, sólido ligeramente amarillo). EM (ESI): 281,1 (M+H)⁺.

Paso B: 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



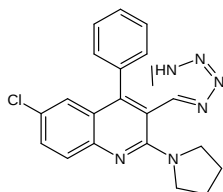
Se añade el POCl_3 (1,64 g, 1 ml, 10,7 mmoles, 30,1 equiv.) al 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (100 mg, 356 μmoles , 1,00 equiv.) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre agua fría y se extrae con DCM (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 1:1 de DCM/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (81 mg). EM (ESI): 299,0 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



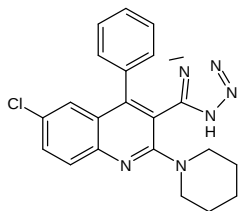
Se disuelven el 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (30 mg, 100 μmoles , 1,00 equiv.), la pirrolidina (14,3 mg, 16,6 μl , 201 μmoles , 2 equiv.) y la trietilamina (30,4 mg, 41,9 μl , 301 μmoles , 3 equiv.) en DMF (0,5 ml) y se calienta la mezcla reaccionante en un microondas a 120°C durante 20 min. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 1:1 de DCM/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (28 mg). EM (ESI): 334,2 (M+H)⁺.

Paso D: 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina

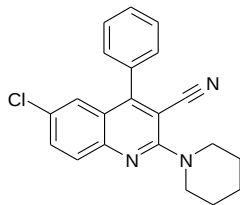


Se disuelven el 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo (25 mg, 74,9 μ moles, 1,00 equiv.) y el azidotrimetil-estaño (30,8 mg, 150 μ moles, 2 equiv.) en xileno (1 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 40 h. Se deja enfriar la mezcla a t.amb., se filtra el sólido, se lava con tolueno hirviendo y se suspende en agua. Se ajusta el pH a 1 por adición de HCl 0,1 N y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 9:1 de DCM/MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (5,8 mg). EM (ESI): 377,3 (M+H)⁺.

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

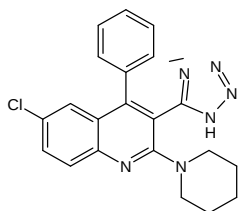


Paso A: 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



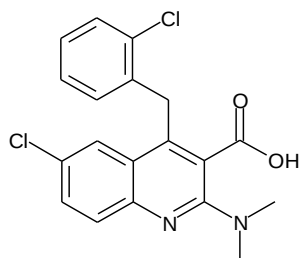
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la piperidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,2 (M+H)⁺.

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

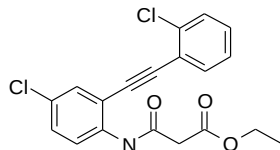


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 391,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 29: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetil-amino-quinolina-3-carboxílico



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

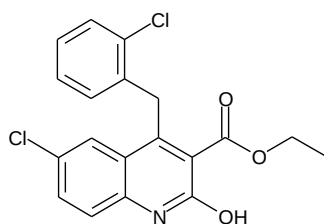


10 A una solución de la 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 10, paso A, 4 g, 15,26 mmoles) en THF (25 ml) se le añade a 0°C el clorocarbonil-acetato de etilo, a continuación en atmósfera de nitrógeno se le añade por goteo la trietilamina (3,2 ml, 22,89 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml)

15 y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (40 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el N-[4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-fenil]-malonamato de etilo (3,6 g, 62,71%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM

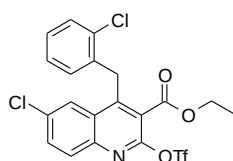
20 (ESI): 376 (M+H)⁺.

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



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de hidruro sódico (del 60%; 32 mg, 0,8 mmoles) en DMSO (3 ml) se le añade a 25°C una solución del N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo (200 mg, 0,532 mmoles) en DMSO (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (15 ml), se lava la fase orgánica con salmuera (3 x 10 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc al 20% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (63 mg, 32%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 376 (M+H)⁺.

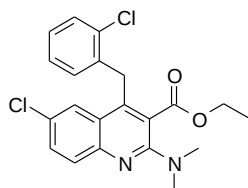
Paso C: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluormetano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de etilo



A una solución del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,532 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade en porciones a 0°C el hidruro sódico (del 60%; 32 mg, 0,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 1,5 h. Se enfría a 0°C y se le añade por goteo una solución de la N-fenilbis(trifluormetano-sulfonimida) (285 mg, 0,8 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 3 h, se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (3 x 10 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc al 2% en hexano), obteniéndose

el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluorometano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (87,5 mg, 32%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 508 (M+H)⁺.

Paso D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo

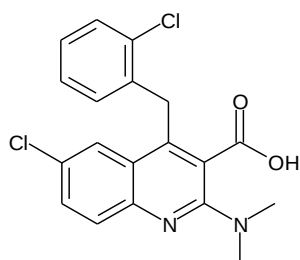


5

A una solución del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-tri-fluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,2 mmoles) en THF (2 ml) se le añade a 25°C carbonato potásico (109 mg, 0,79 mmoles) y la dimetilamina (solución 2 M en THF; 0,5 ml, 0,98 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 70°C durante 3 h. Se diluye la mezcla con agua (5 ml), se extrae con EtOAc (3 x 15 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (15 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna (EtOAc al 3% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (55 mg, 69%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 403 (M+H)⁺.

15

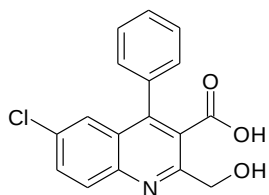
Paso E: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 375 (M+H)⁺.

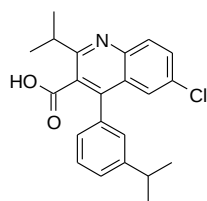
20

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

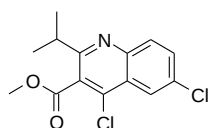


A una solución de la 7-cloro-9-fenilfuro[3,4-b]-quinolina-1,3-diona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 9, paso A, 250 mg, 0,81 mmoles) en THF se le añade a 15°C el NaBH₄ (30,5 mg, 0,81 mmoles), después se le añade por goteo el AcOH (92,4 µl, 1,61 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se disuelve la mezcla reaccionante en agua, se ajusta el pH a aprox. 2 y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash y después se tritura con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (25 mg, 10%). EM (ESI): 314 (M+H)⁺.

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



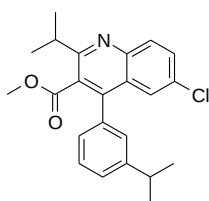
Paso A: 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



En atmósfera de nitrógeno se mantiene a reflujo durante 1 h una mezcla del 6-cloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 20, paso A, 2 g, 7,15 mmoles) y el oxiclورو de fósforo (10 ml). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre agua enfriada con hielo y se ajusta el pH de la fase acuosa a 7 con una solución acuosa de amoníaco. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se

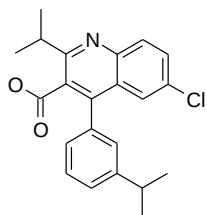
concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con EtOAc del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo puro (1,3 g, 61%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM: 298 (M+H)⁺.

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



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso C, a partir del 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,67
10 mmoles) y el ácido 3-isopropilfenilborónico (99 mg, 0,6 mmoles). Líquido pegajoso blanco mate (90 mg, 35%). CL-EM: 382 (M+H)⁺.

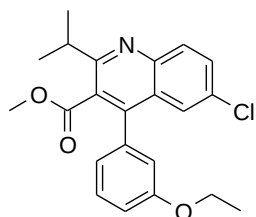
Paso C: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D,
15 a partir del 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,13 mmoles) y el yoduro de litio en piridina. Sólido blanco mate (18 mg, 37%). CL-EM: 366(M-H)⁻.

Ejemplo 32: ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

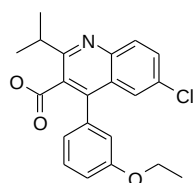
Paso A: 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso C, a partir del 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 31, paso A, 200 mg, 0,67 mmoles) y el ácido 3-etoxifenilborónico (72 mg, 0,54 mmoles). Líquido pegajoso (105 mg, 41%). CL-EM:

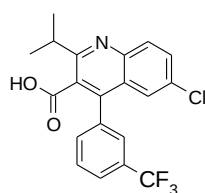
5 384 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

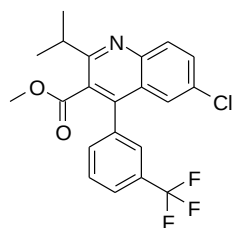


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,21 mmoles) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (16 mg, 21%). CL-EM: 368 (M-H)⁻.

Ejemplo 33: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluor-metilfenil)-quinolina-3-carboxílico



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

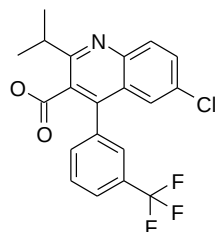


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso C, a partir del 4,6-dicloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 31, paso A, 100 mg, 0,34 mmoles) y el ácido 3-

20

trifluormetilfenilborónico (52 mg, 0,27 mmoles). Líquido pegajoso (60 mg, 44%). CL-EM: 408 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

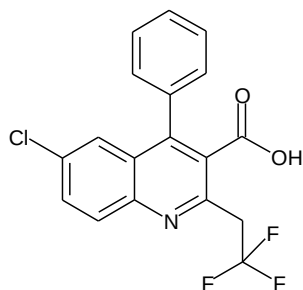


5

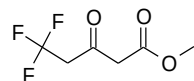
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,12 mmoles) y el yoduro de litio en piridina. Sólido blanco mate (19 mg, 39,35%). CL-EM: 392(M-H)⁻.

10

Ejemplo 34: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico



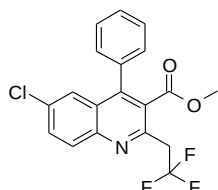
Paso A: 5,5,5-trifluor-3-oxo-pentanoato de metilo



15 A una solución agitada de la 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (200 mg, 1,41 mmoles), la piridina (0,125 ml, 1,55 mmoles) y el DMAP (344 mg, 2,81 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade a 0°C el cloruro de 3,3,3-trifluor-propionilo (0,16 ml, 1,55 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se agita la mezcla reaccionante resultante a 0°C durante 1 h, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, se diluye el residuo en
20 bruto con éter de dietilo y se lava con HCl 1 N. Se seca la fase orgánica y se concentra, formándose el compuesto intermedio, que se diluye con 10 ml de metanol y se

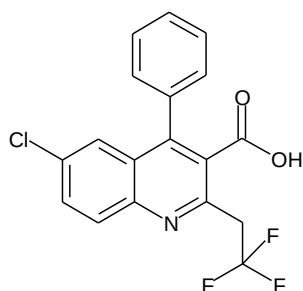
mantiene a reflujo durante 5 h. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, obteniéndose el 5,5,5-trifluor-3-oxo-pentanoato de metilo en bruto (120 mg, 46%) en forma de líquido marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM-FIA: 183 (M-H)⁻.

5 Paso B: 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



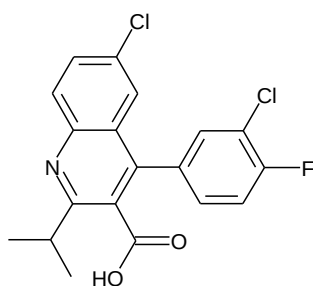
A una solución de la (2-amino-5-cloro-fenil)-fenil-metanona (120 mg, 0,52 mmoles) y el 5,5,5-trifluor-3-oxo-pentanoato de metilo (124 mg, 0,67 mmoles) en 5 ml de etanol se le añade a temperatura ambiente el triflato de iterbio (32 mg, 0,05 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se forma un precipitado blanco. Se filtra el sólido precipitado y se lava con etanol, obteniéndose el 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (70 mg, 36%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 380 (M+H)⁺.

Paso C: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico

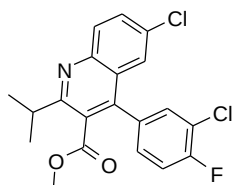


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,16 mmoles) y el yoduro de litio (212 mg, 1,58 mmoles) en piridina. Sólido blanco mate (9,5 mg, 16%). CL-EM: 364 (M-H)⁻.

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

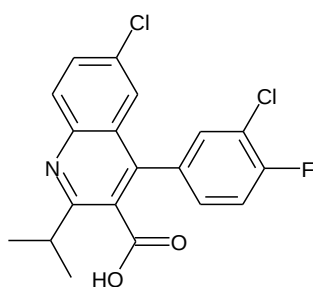


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



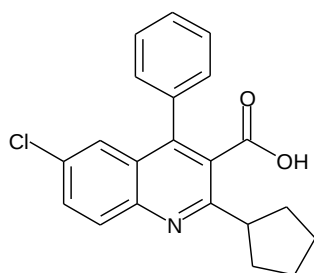
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso C, a partir del 4-bromo-6-cloro-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 20 paso B, 150 mg, 0,44 mmoles) y el ácido 3-cloro-4-fluorfenilborónico (62 mg, 0,35 mmoles) en forma de sólido blanco mate (70 mg, 41%). CL-EM: 392 (M+H)⁺.

10 Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-iso-propil-quinolina-3-carboxílico

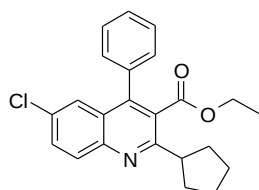


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,15 mmoles) y el yoduro de litio en piridina. Sólido blanco mate (43 mg, 74%). CL-EM: 376 (M-H)⁻.

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

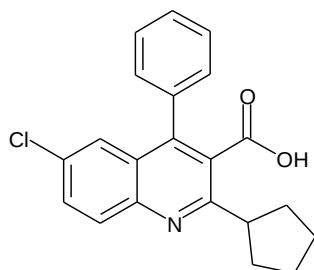


Paso A: 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



En atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 100 mg, 0,29 mmoles) en 2 ml de THF se le añade por goteo a 25°C bromuro de ciclopentil-magnesio (solución 2 M en éter de dietilo) (0,72 ml, 1,44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante en un microondas a 50°C durante 40 min. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (16,5 mg, 15%) en forma de sólido pegajoso de color amarillo pálido. CL-EM: 380 (M+H)⁺.

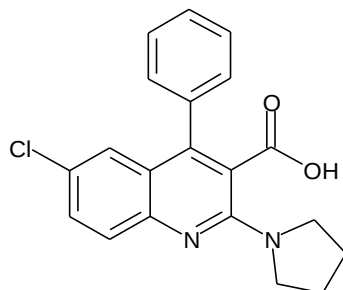
Paso B: ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



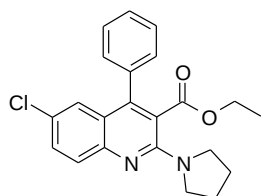
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,09

mmoles) y el yoduro de litio en piridina. Sólido blanco mate (15 mg, 46%). CL-EM: 350 (M-H)⁻.

Ejemplo 37: ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

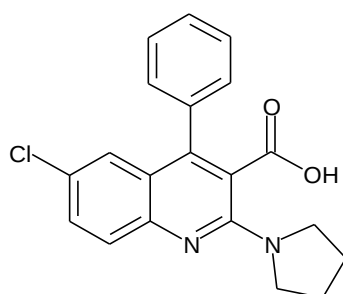


5 Paso A: 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



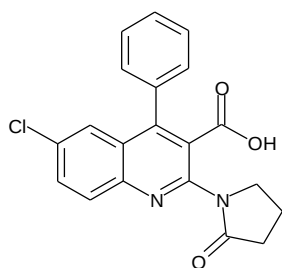
En un tubo sellado, a una solución agitada del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 200 mg, 0,58 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añaden la pirrolidina (0,073 ml, 0,89 mmoles) y el K₂CO₃ (153 mg, 1,11 mmoles) y se agita la mezcla a 90°C durante 3 h. Después de enfriar se diluye la mezcla en bruto con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (150 mg, 68%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM: 381 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

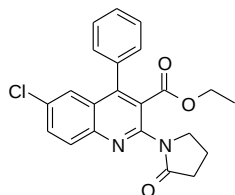


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,26 mmoles) y el LiI (351,4 mg, 2,63 mmoles) en piridina. Sólido amarillo pálido (74 mg, 80%). CL-EM: 351 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 38: ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



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

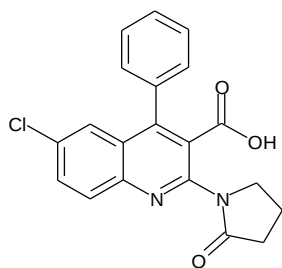


10 En atmósfera de nitrógeno y en un reactor de microondas, a una solución de la pirrolidin-2-ona (0,054 ml, 0,69 mmoles) en THF se le añade en porciones a 25°C el NaH (28 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min y a continuación se le añade a 25°C una solución del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 200 mg, 0,58 mmoles) en 2 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante resultante en un microondas a 60°C durante 1 h. Después de enfriar, se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna

15

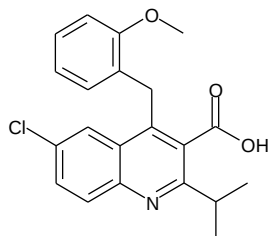
20 flash (eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (15 mg, 7%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 395 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

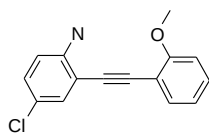


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmoles) y el Lil en piridina. Sólido amarillo (11 mg, 24%). CL-EM: 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico

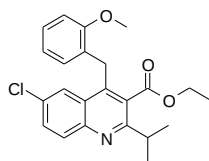


Paso A: 4-cloro-2-(2-metoxi-feniletinil)-fenilamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A, a partir de la 4-cloro-2-yodo-fenilamina (1 g, 3,95 mmoles) y el 1-etinil-2-metoxi-benceno (625 mg, 4,73 mmoles). Sólido blanco mate (635 mg, rendimiento = 62%). CL-EM (ESI): 258 (M+H)⁺.

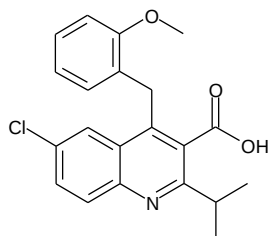
Paso B: 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B, a partir de la 4-cloro-2-(2-metoxi-fenil-etinil)-fenilamina (200 mg, 0,78 mmoles) y el 4-

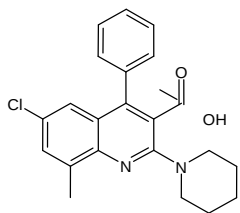
metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,2 ml, 1,16 mmoles) en EtOH anhidro (8 ml). Líquido ligeramente verde. (100 mg, rendimiento = 32%). CL-EM (ESI): 398 (M+H)⁺.

Paso C: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico

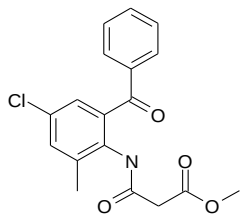


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,2 mmoles) y el yoduro de litio (134,5 mg, 1,01 mmoles) en piridina. Sólido blanco mate (24 mg, 32%). CL-EM (ESI): 368 (M-H)⁻.

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

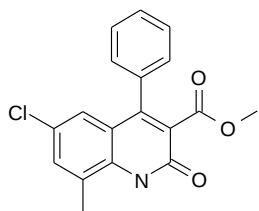


Paso A: N-(2-benzoil-4-cloro-6-metil-fenil)-malonamato de metilo



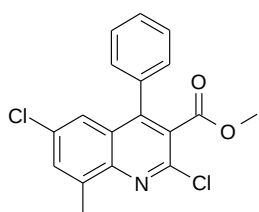
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso A, a partir de la (2-amino-5-cloro-3-metil-fenil)-fenil-metanona y el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Aceite marrón. EM (ESI): 346,1 (M+H)⁺.

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



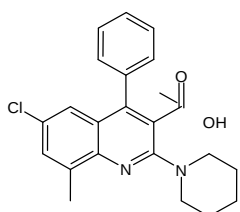
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso B, a partir del N-(2-benzoil-4-cloro-6-metil-fenil)-malonamato de metilo. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 328,2 (M+H)⁺.

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



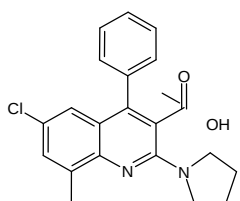
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso C, a partir del 6-cloro-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 346,0 (M+H)⁺.

10 Paso D: ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y la piperidina. Sólido marrón. EM (ESI): 381,2 (M+H)⁺.

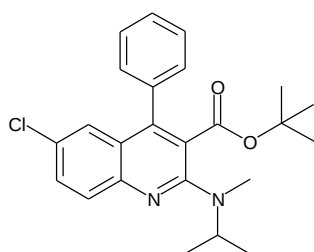
15 Ejemplo 41: ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, paso C) y la pirrolidina. Espuma marrón. EM (ESI): 367,0 (M+H)⁺.

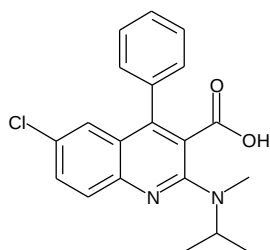
5 Ejemplo 42: ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

Paso A: 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92, paso A, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-(trifluor-metilsulfonilo)quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido de modo similar al ejemplo 91, pasos de A a C, 100 mg, 0,21 mmoles) y la N-metilpropano-2-amina (0,213 ml, 2,05 mmoles). Sólido amarillo pálido (75 mg, 89%). EM (ESI): 411 (M+H)⁺.

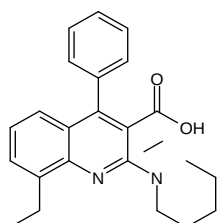
15 Paso B: ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



20 Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una solución del 6-cloro-2-(isopropil(metil)amino)-4-fenilquinolina-3-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 183 μmoles), en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) y después a 40°C durante 2 h más. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve el residuo en bruto en acetato de etilo y se lava con agua. Se lava la fase de acetato de etilo con una solución de NaOH 0,1 N (2 x), se acidifica la fase acuosa (pH 3-4) con HCl 1 N y después se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se

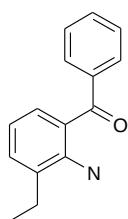
concentran con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (48 mg, 74%). EM (ESI): 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: ácido 8-etil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



5

Paso A: (2-amino-3-etil-fenil)-fenil-metanona

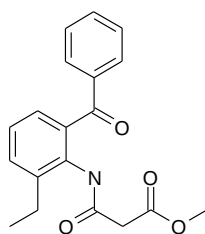


A una solución del tricloruro de boro (9,9 ml, 9,9 mmoles, 1,2 equiv.) en 1,1,2,2-tetracloroetano (20,0 ml) se le añade por goteo a 0°C la 2-etilanilina (1 g, 1,02 ml, 8,25 mmoles, 1,00 equiv.) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 30 min.

10 Se le añaden sucesivamente el benzonitrilo (1,7 g, 1,7 ml, 16,5 mmoles, 2 equiv.) y el cloruro de aluminio (1,21 g, 9,08 mmoles, 1,1 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a refluxo durante 44 h. Se le añade a 0°C HCl 2 N (20 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 30 min. Se añade más agua y se extrae la mezcla con DCM (3 x). Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo

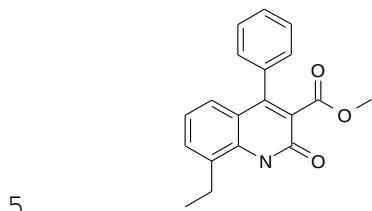
15 restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 1:1 de DCM/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (930 mg, que contiene un 20% de 2-etilanilina). EM (ESI): 226,2 (M+H)⁺.

Paso B: N-(2-benzoil-6-etil-fenil)-malonamato de metilo



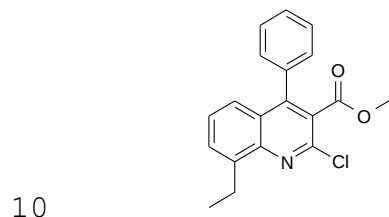
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso A, a partir de la (2-amino-3-etil-fenil)-fenil-metanona y el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 326,2 (M+H)⁺.

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



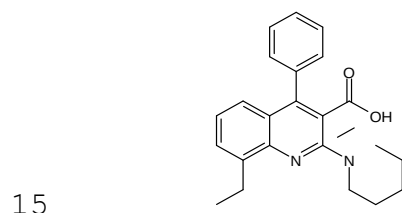
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso B, a partir del N-(2-benzoil-6-etil-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 306,2 (M+H)⁺.

Paso D: 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



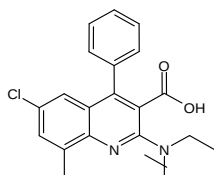
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso C, a partir del 8-etil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): 326,1 (M+H)⁺.

Paso E: ácido 8-etil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



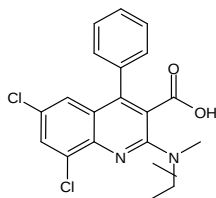
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y la piperidina. Aceite amarillo. EM (ESI): 361,2 (M+H)⁺.

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



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, paso C) y la dietilamina. Sólido marrón. EM (ESI):
5 369,1 (M+H)⁺.

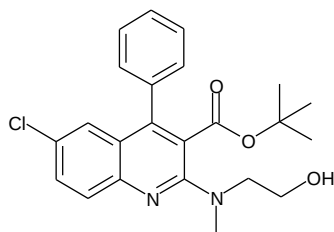
Ejemplo 45: ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D,
10 a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la isopropil-metil-amina. Espuma ligeramente marrón. EM (ESI): 389,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 46: ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

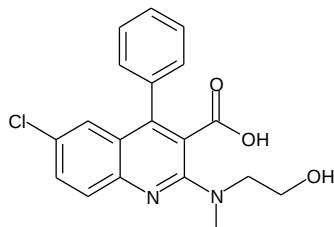
15 Paso A: 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92, paso A, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-(trifluor-metilsulfonilo)quinolina-3-carboxilato de tert-
20 butilo (obtenida de modo similar al ejemplo 91, pasos de A a C, 100 mg, 0,21 mmo-

les) y el 2-(metilamino)etanol (0,164 ml, 2,05 mmoles). Sólido amarillo pálido (65 mg, 77%). EM (ESI): 413 (M+H)⁺.

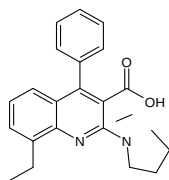
Paso B: ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 42, paso B, a partir del 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo y el TFA. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 355 (M-H)⁻.

Ejemplo 47: ácido 8-etil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

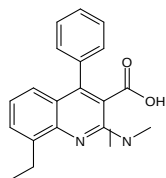


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43, paso E, a partir del 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 43, paso D) y la pirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 347,2 (M+H)⁺.

15

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

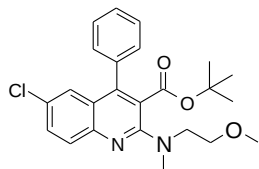


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43, paso E, a partir del 2-cloro-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 43, paso D) y la dimetilamina (al 40% en agua). Sólido amarillo. EM (ESI): 321,2 (M+H)⁺.

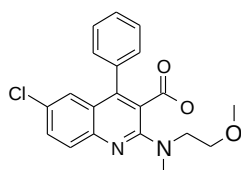
Ejemplo 49: ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

Paso A: 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



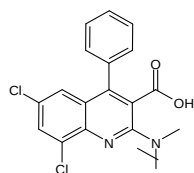
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92, paso A, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-(trifluor-metilsulfonilo)quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido de modo similar al ejemplo 91, pasos de A a C, 100 mg, 0,21 mmoles) y la 2-metoxi-N-metiletanamina (183 mg, 2,05 mmoles). Sólido amarillo pálido (75 mg, 86%). EM (ESI): 427 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



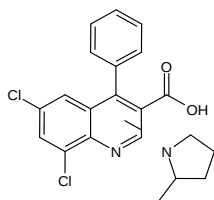
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 42, paso B, a partir del 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo y el TFA. Espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): 369 (M-H)⁻.

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



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la etil-metil-amina. Espuma marrón. EM (ESI): 375,1 (M+H)⁺.

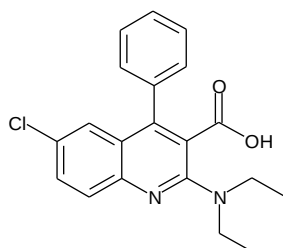
Ejemplo 51: ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



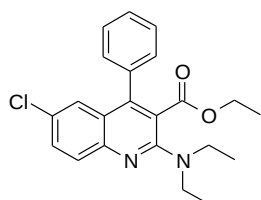
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la 2-metilpirrolidina. Espuma marrón. EM (ESI):

5 401,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 52: ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

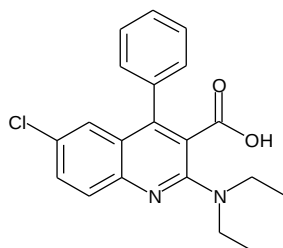


Paso A: 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 37, paso A, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 100 mg, 0,29 mmoles) y la dietil-amina (0,06 ml, 0,58 mmoles). Líquido pegajoso (70 mg, 63%). CL-EM: 383 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

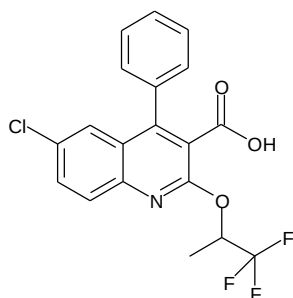


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13

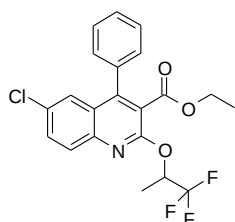
mmoles) y el Lil en piridina. Sólido amarillo pálido (30 mg, 65%). CL-EM: 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 53: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico



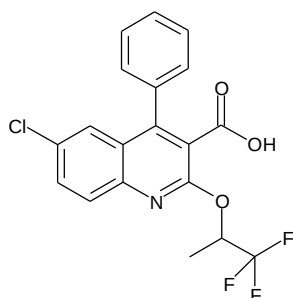
5

Paso A: 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 37, paso A, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 11, paso B, 100 mg, 0,29 mmoles) y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol (40 mg, 0,35 mmoles). Sólido amarillo pálido (76 mg, 62%). CL-EM: 424 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

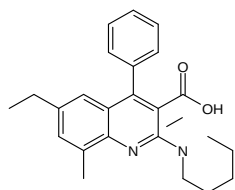


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de

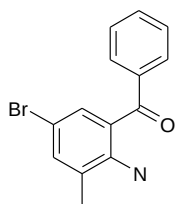
etilo (100 mg, 0,26 mmoles) y el Lil en piridina. Sólido blanco mate (55 mg, 53%). CL-EM: 396 (M+H)⁺.

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



5

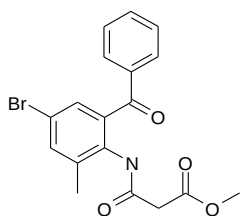
Paso A: (2-amino-5-bromo-3-metil-fenil)-fenil-metanona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43, paso A, a partir de la 4-bromo-2-metilanilina y el benzonitrilo. Aceite amarillo. EM (ESI): 392,0 (M+H)⁺.

10

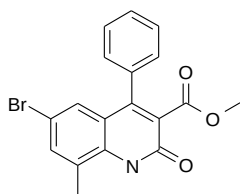
Paso B: N-(2-benzoil-4-bromo-6-metil-fenil)-malonamato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso A, a partir de la (2-amino-5-bromo-3-metil-fenil)-fenil-metanona y el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 392,1 (M+H)⁺.

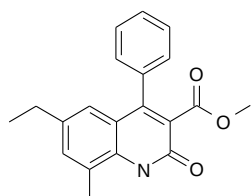
15

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



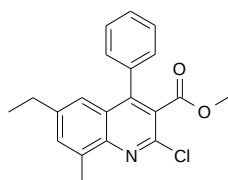
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso B, a partir del N-(2-benzoil-4-bromo-6-metil-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 374,2 (M+H)⁺.

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



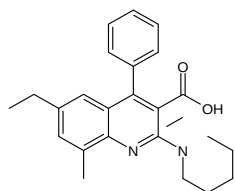
En un tubo sellado, se calienta a 65°C durante 16 h una mezcla del 6-bromo-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo (25 mg, 67,2 μmoles, 1,00 equiv.), el trietilborano (134 μl, 134 μmoles, 2 equiv.), carbonato potásico
10 (18,6 mg, 134 μmoles, 2 equiv.) y el complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II) (5,49 mg, 6,72 μmoles, 0,1 equiv.) en DMF. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla
15 4:1 de DCM/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (15 mg). EM (ESI): 322,2 (M+H)⁺.

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



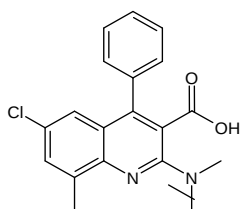
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso C,
20 a partir del 6-etil-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido blanco. EM (ESI): 340,1 (M+H)⁺.

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



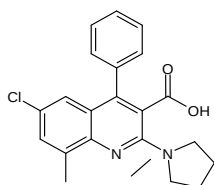
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2-cloro-6-etil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y la piperidina. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 375,4 (M+H)⁺.

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



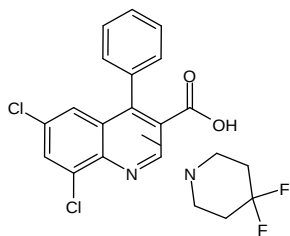
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, paso C) y la etil-metil-amina. Espuma amarilla. EM (ESI): 355,1 (M+H)⁺.

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



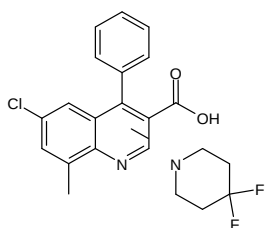
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, paso C) y la 2-metilpirrolidina. Espuma amarilla. EM (ESI): 381,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 57: ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



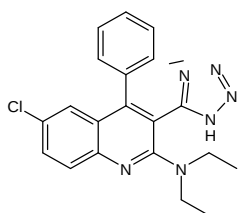
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2,6,8-tricloro-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 21, paso C) y la 4,4-difluor-piperidina. Espuma amarilla. EM (ESI): 437,1 (M+H)⁺.

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

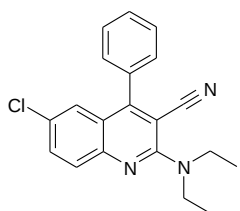


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40, paso D, a partir del 2,6-dicloro-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 40, paso C) y la 4,4-difluor-piperidina. Espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): 417,2 (M+H)⁺.

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

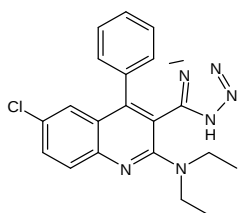


Paso A: 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la dietilamina. Sólido amarillo. EM (ESI): 336,2 (M+H)⁺.

Paso B: [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina

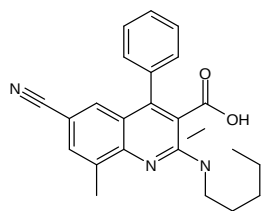


5

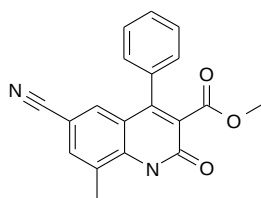
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 379,2 (M+H)⁺.

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

10



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

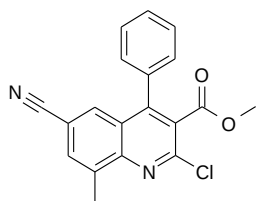


15

Se calienta a 130°C durante 2 d una suspensión del 6-bromo-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 54 paso C) (140 mg, 376 µmoles, 1,00 equiv.) y cianuro de cobre (I) (121 mg, 41,5 µl, 1,35 mmoles, 3,6 equiv.) en DMF (2,8 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla con DCM (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se

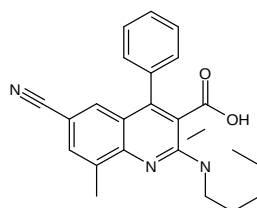
secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (120 mg). EM (ESI): 317,2 (M-H)⁻

Paso B: 2-cloro-6-ciano-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo



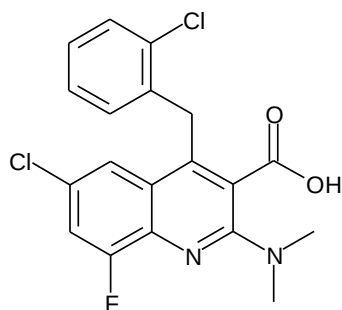
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso C, a partir del 6-ciano-8-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 338,9 (M+H)⁺.

Paso C: ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico



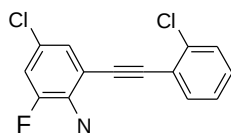
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso D, a partir del 2-cloro-6-ciano-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo y la piperidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 372,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 61: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetil-amino-8-fluor-quinolina-3-carboxílico



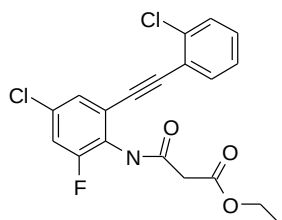
15

Paso A: 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluor-fenil-amina



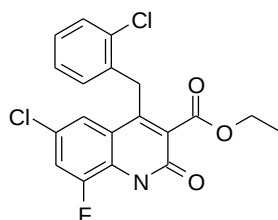
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A, a partir de la 4-cloro-2-fluor-6-yodo-anilina (500 mg, 1,84 mmoles) y el 1-cloro-2-etinil-benceno (302 mg, 2,21 mmoles). Sólido marrón (1,05 g, 68%). Rf = 0,3 (mezcla 1:9 de acetato de etilo:heptano) en forma de mancha azul brillante bajo la luz UV.

5 Paso B: N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-fluor-fenil]-malonamato de etilo



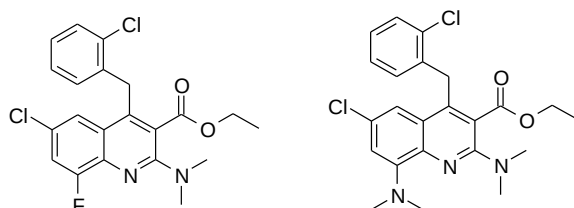
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso A, a partir de la 4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-fluor-fenilamina (570 mg, 2,03 mmoles) y clorocarbonil-acetato de etilo (460 mg, 3,05 mmoles). Sólido blanco (440 mg, 55%),
10 EM (ESI): 394 (M+H)⁺.

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



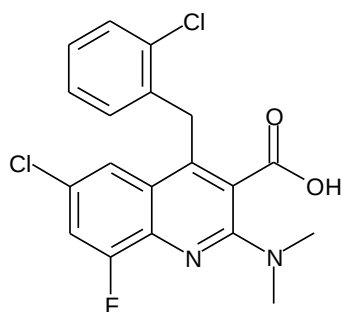
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso B,
15 a partir del N-[4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-fluor-fenil]-malonamato de etilo (217 mg, 0,55 mmoles) y el NaH (33 mg, 0,83 mmoles) en DMSO. Sólido blanco mate (120 mg, 55%). EM (ESI): 394 (M+H)⁺.

Paso D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-tri-fluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo y 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo
20



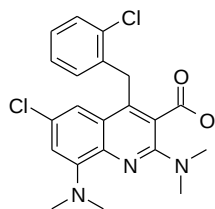
Se obtiene los compuestos epigrafiados de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir de la mezcla en bruto del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido de modo similar al ejemplo 29, paso C, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo, la N-fenilbis(trifluormetanosulfonimida) y la dimetilamina, obteniéndose una mezcla de productos que se separan por cromatografía de columna flash: el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo (sólido blanco mate; EM (ESI): 421 (M+H)⁺) y el 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo (sólido blanco mate; EM (ESI): 446 (M+H)⁺).

Paso E: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluor-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate. EM (ESI): 393 (M+H)⁺.

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

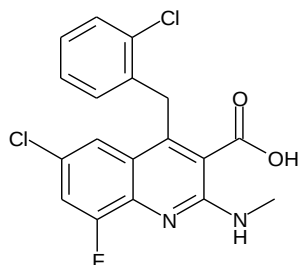


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-

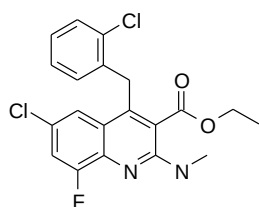
carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, paso D) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 63: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico

5



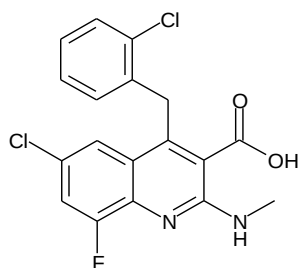
Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 61, paso D, a partir de la mezcla en bruto del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-trifluormetanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de etilo y la N-fenilbis(trifluormetanosulfonimida) y la metilamina. Sólido blanco mate. EM (ESI): 407 (M+H)⁺.

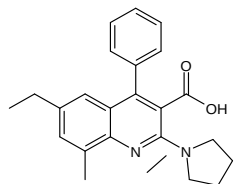
Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico

15



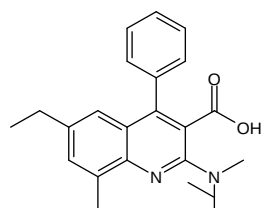
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 64: ácido 6-etil-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54, paso F,
5 a partir del 2-cloro-6-etil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 54, paso E) y la 2-metilpirrolidina. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 375,3 (M+H)⁺.

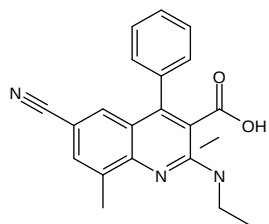
Ejemplo 65: ácido 6-etil-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54, paso F,
a partir del 2-cloro-6-etil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 54, paso E) y la etil-metil-amina. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 349,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 66: ácido 6-ciano-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico

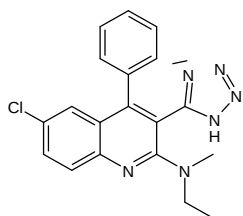


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 60, paso C,
a partir del 2-cloro-6-ciano-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido

del modo descrito en el ejemplo 60, paso B) y la etil-metil-amina. Sólido blanco mate.

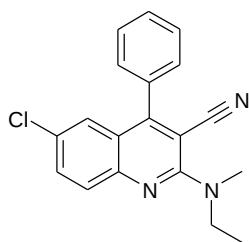
EM (ESI): 346,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 67: [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina



5

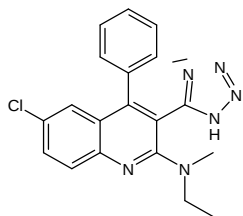
Paso A: 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la etil-metil-amina. Sólido amarillo. EM (ESI): 322,2 (M+H)⁺.

10

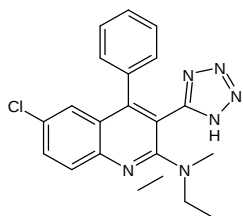
Paso B: [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina



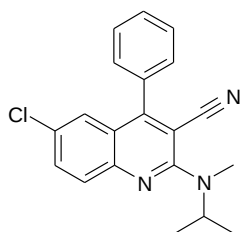
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 365,1 (M+H)⁺.

15

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

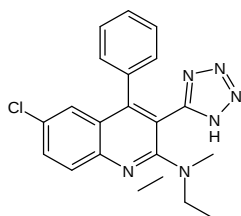


Paso A: 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



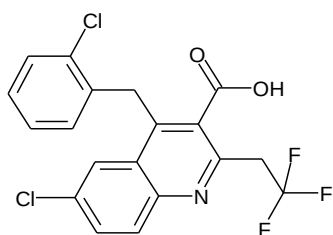
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la isopropil-metil-amina. Sólido amarillo. EM (ESI): 336,2 (M+H)⁺.

Paso B: [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-isopropil-metil-amina

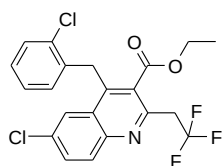


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido amarillo. EM (ESI): 379,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 69: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico

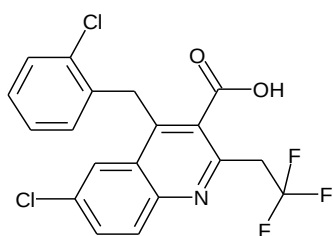


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxilato de etilo



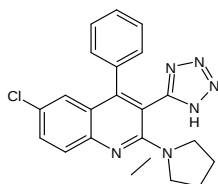
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B, a partir de la 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-fenilamina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 10, paso A, 300 mg, 1,14 mmoles), el 5,5,5-trifluor-3-oxo-pentanoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 34, paso A, 421,4 mg, 2,29 mmoles) y p-TsOH.H₂O (326,54 mg, 1,72 mmoles). Sólido amarillo (90 mg, rendimiento = 18%). CL-EM: 442 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-quinolina-3-carboxílico

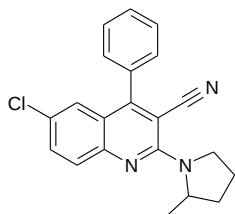


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,16 mmoles) y el LiI (212 mg, 1,58 mmoles) en piridina. Sólido blanco mate (15 mg, 23%). CL-EM: 412 (M-H)⁻.

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

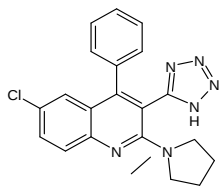


Paso A: 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



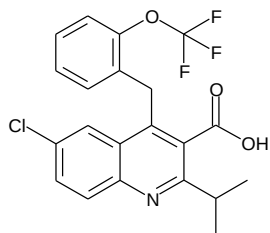
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la 2-metilpirrolidina. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,2 (M+H)⁺.

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

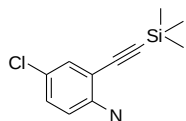


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido
5 amarillo. EM (ESI): 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 71: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluor-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico



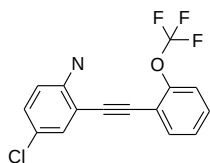
Paso A: 4-cloro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina



10

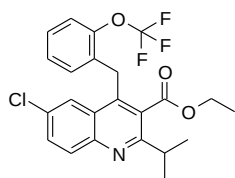
A una solución agitada de la 4-cloro-2-yodo-fenilamina (5 g, 19,73 mmoles) en THF (40 ml) se le añaden a 25°C la trietil-amina (6,836 ml, 49,32 mmoles) y el etinil-trimetil-silano (5,576 ml, 39,45 mmoles). Se purga la mezcla con argón durante 10 min y a continuación se le añaden a 25°C el PdCl₂(PPh₃)₂ (0,692 g, 0,99 mmoles)
15 y el CuI (113 mg, 0,59 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 2 al 5% en hexano), ob-
20 teniéndose la 4-cloro-2-trimetil-silaniletinil-fenilamina (3,6 g, 82%) en forma de sólido marrón. CG-EM: 223 (M).

Paso B: 4-cloro-2-(2-trifluormetoxi-feniletinil)-fenil-amina



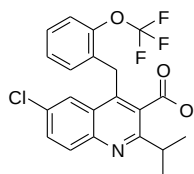
A una solución de la 4-cloro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (300 mg, 1,34 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden la trietilamina (0,6 ml, 4,02 mmoles) y el 1-bromo-2-trifluor-metoxi-benceno (0,3 ml, 2,01 mmoles). Se purga la mezcla con argón durante 10 min y se le añaden el $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (47 mg, 0,07 mmoles) y después el CuI (7,7 mg, 0,04 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C. Se añade el TBAF (solución 1 M en THF) (1,54 ml, 1,54 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 h. Después de enfriar se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se lava con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 2 al 3% en hexano), obteniéndose la 4-cloro-2-(2-trifluormetoxi-feniletinil)-fenilamina (210 mg, rendimiento = 50%) en forma de sólido marrón. CG-EM: 311 (M).

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



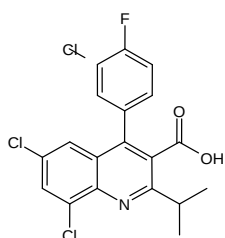
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B, a partir de la 4-cloro-2-(2-trifluor-metoxi-feniletinil)-fenilamina (240 mg, 0,77 mmoles) y el metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,186 ml, 1,15 mmoles). Sólido blanco mate (80 mg, rendimiento = 23%). CL-EM (ESI): 452 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluormetoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico

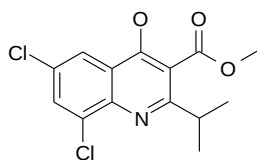


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20, paso D, a partir del 6-cloro-2-isopropil-4-(2-tri-fluormetoxi-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,16 mmoles) y el yoduro de litio. Sólido blanco mate (18 mg, 27%). CL-EM (ESI): 422 (M-H)⁻.

- 5 Ejemplo 72: ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

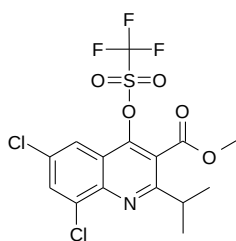


Paso A: 6,8-dicloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



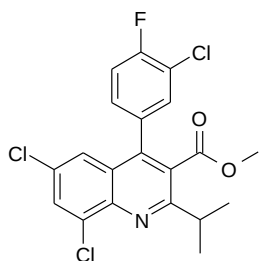
- 10 A la solución agitada del 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (6,21 g, 6,13 ml, 40,9 mmoles, 10 equiv.) en DMA (6 ml) se le añade en dos porciones a 0°C el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 223 mg, 5,12 mmoles, 1,25 equiv.). Pasados 30 min se añade a t.amb. una solución de la 6,8-dicloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1 g, 4,09 mmoles, 1,00 equiv.) en DMA (6 ml). Se agita la mezcla resultante a
- 15 120°C durante 1 h. Se enfría la solución a t.amb., se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc del 90:10 al 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma blanca mate (686 mg). EM (ESI): 313,9
- 20 (M+H)⁺.

Paso B: 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluormetanosulfo-niloxi-quinolina-3-carboxilato de metilo



Se añade a t.amb. el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 130 mg, 2,98 mmoles, 1,3 equiv.) a una solución del 6,8-dicloro-4-hidroxi-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (720 mg, 2,29 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (7 ml). Se agita la
5 mezcla durante 30 min y se le añade una solución de la 1,1,1-trifluor-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metano-sulfonamida (1,06 g, 2,98 mmoles, 1,3 equiv.) en DMF (4 ml). Pasadas 4 h se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía
10 de columna (gel de sílice, mezcla 98:2 de heptano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1019 mg). EM (ESI): 446,0 (M+H)⁺.

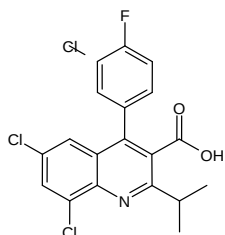
Paso C: 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-iso-propil-quinolina-3-carboxilato de metilo



15 Se calienta a 100°C durante 4 h una suspensión del 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluorometanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de metilo (85,0 mg, 0,181 mmoles, 1,00 equiv.), el ácido 3-cloro-4-fluorfenilborónico (34,7 mg, 0,199 mmoles, 1,1 equiv.), el fosfato potásico tribásico (57,7 mg, 0,272 mmoles, 1,5 equiv.) y el tetra-
20 kis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,27 mg, 0,00543 mmoles, 0,0300 equiv.) en dioxano (2,5 ml). Se enfría la suspensión a t.amb. durante una noche, se diluye con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de colum-

na (gel de sílice, mezcla 99:1 de heptano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (46 mg). EM (ESI): 426,0 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

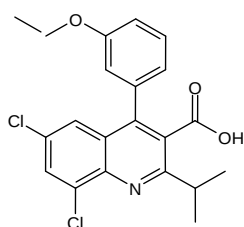


5

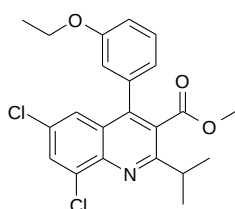
Se calienta a 135°C durante una noche una solución del 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo (42,0 mg, 0,0984 mmoles, 1,00 equiv.) y el yoduro de litio (132 mg, 0,984 mmoles, 10,0 equiv.) en piridina (1,5 ml). Se elimina la piridina con vacío y se diluye el residuo restante con agua. Se ajusta el pH a 12 por adición de NaOH 0,1 N y se extrae la mezcla con éter de dietilo/heptano (60:40) (3 x). Se acidifica la fase acuosa con HCl 0,1 N a un pH de 3 y se extrae con CHCl₃ (3 x). Se reúnen las fases de CHCl₃, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (35 mg). EM (ESI): 412,1 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 73: ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-iso-propil-quinolina-3-carboxílico



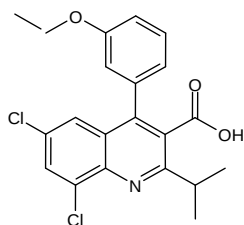
Paso A: 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo



20

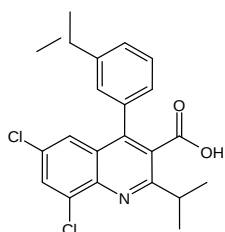
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 72, paso C, a partir del 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluormetanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, paso B) y el ácido 3-etoxifenilborónico. Sólido blanco. EM (ESI): 418,2 (M+H)⁺.

5 Paso B: ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico

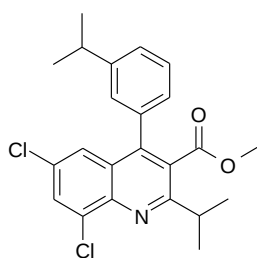


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 72, paso D, a partir del 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxilato de metilo. Espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): 404,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 74: ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-iso-propil-fenil)-quinolina-3-carboxílico



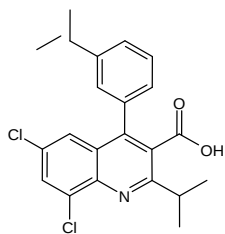
Paso A: 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo



15

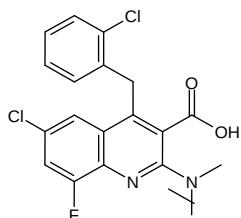
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 72, paso C, a partir del 6,8-dicloro-2-isopropil-4-trifluormetanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 72, paso B) y el ácido 3-isopropilfenilborónico. Semisólido incoloro. EM (ESI): 416,1 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

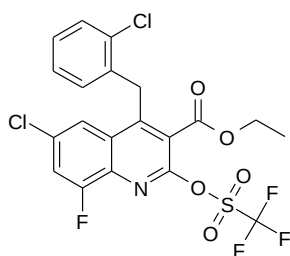


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 72, paso D,
5 a partir del 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de metilo. Espuma blanca. EM (ESI): 402,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 75: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluor-quinolina-3-carboxílico



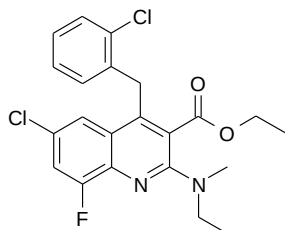
10 Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-trifluor-metanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de etilo



Se añade a t.amb. el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 21,6 mg, 0,496 mmoles, 1,2 equiv.) a una solución del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-oxo-
15 1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 61, paso C) (163 mg, 0,413 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla durante 20 min, se le añade una solución de la 1,1,1-trifluor-N-fenil-N-(trifluormetil-sulfonyl)metanosulfonamida (177 mg, 0,496 mmoles, 1,2 equiv.) en DMF (2 ml) y se agita durante 1,5 h. Se le añade agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reú-
20 nen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y

se concentran. Se emplea el compuesto epigrafiado en bruto en el siguiente paso de reacción sin más purificación (248 mg, goma amarilla). EM (ESI): 526,0 (M+H)⁺.

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



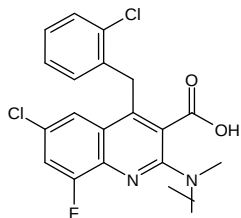
5

Se calienta a 40°C durante 65 h una solución del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-trifluormetanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de etilo (108 mg, 0,205 mmoles, 1,00 equiv.) y la etil-metil-amina (12,7 mg, 18,5 µl, 0,215 mmoles, 1,05 equiv.) en DMSO (1,5 ml). Se añade más cantidad de etil-metil-amina (60,6 mg, 88,1 µl, 1,02 mmoles, 5 equiv.) y se calienta la solución a 80°C durante 1,5 h. Se enfría la solución a t.amb., se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 96,5:3,5 de heptano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (48 mg). EM (ESI): 435,2 (M+H)⁺.

10

15

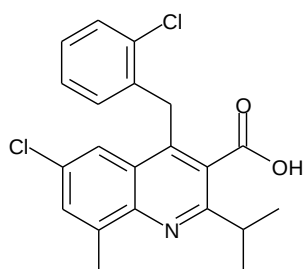
Paso C: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluor-quinolina-3-carboxílico



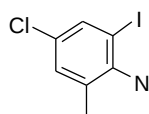
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 72, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluor-quinolina-3-carboxilato de etilo. Espuma amarilla. EM (ESI): 407,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 76: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-iso-propil-8-metil-quinolina-3-carboxílico

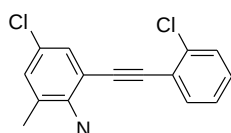


Paso A: 4-cloro-2-yodo-6-metil-fenilamina



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de la 4-cloro-2-metil-fenilamina (1
5 g, 7,06 mmoles) en ácido acético (20 ml) se le añade en porciones a 25°C la N-yodo-
succinimida (2,38 g, 10,59 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante
16 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se diluye el residuo resultan-
te en bruto con EtOAc (40 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de
NaOH 1 N (2 x 15 ml), después con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (2 x 15 ml) y
10 salmuera (20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concen-
tra con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de
columna flash (EtOAc del 5 al 10% en hexano), obteniéndose la 4-cloro-2-yodo-6-
metil-fenilamina (1,5 g, 79%) en forma de sólido marrón. CG-EM: 267(M).

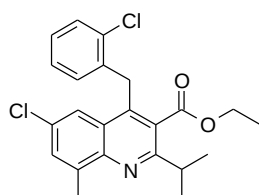
Paso B: 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-metil-fenil-amina



15

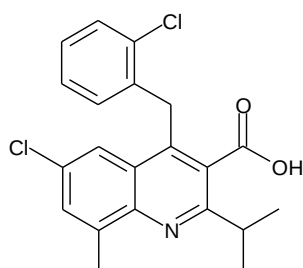
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A,
a partir de la 4-cloro-2-yodo-6-metil-fenilamina (1,5 g, 5,61 mmoles) y el 1-cloro-2-
etinil-benceno (920 mg, 6,73 mmoles), obteniéndose la 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-
6-metil-fenilamina (1,06 g, 68%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 276
20 (M+H)⁺.

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



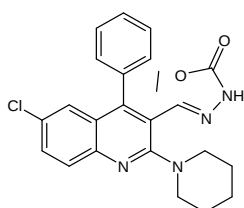
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B, a partir de la 4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-metil-fenilamina (400 mg, 1,45 mmoles) y el 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,351 ml, 2,17 mmoles). Sólido marrón. CL-EM (ESI): 416 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico

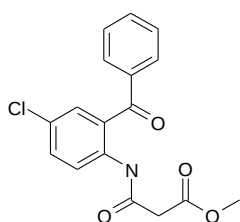


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,12 mmoles) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (18 mg, 39%). CL-EM (ESI): 388 (M+H)⁺.

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

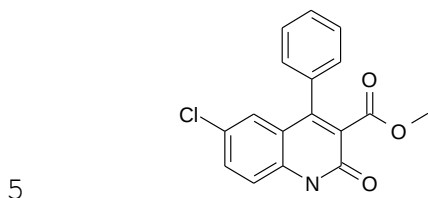


Paso A: N-(2-benzoil-4-cloro-fenil)-malonamato de metilo



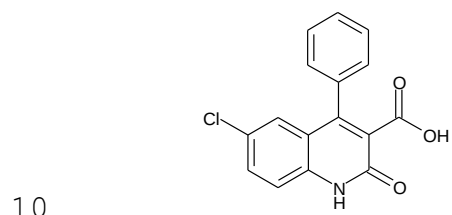
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso A, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-fenil-metanona y el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 330,1 (M-H)⁻.

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



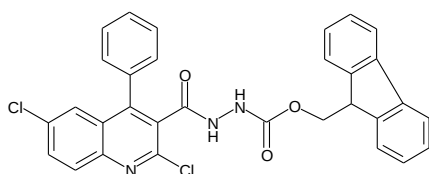
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21, paso B, a partir del N-(2-benzoil-4-cloro-fenil)-malonamato de metilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 312,2 (M-H)⁻.

Paso C: ácido 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxílico



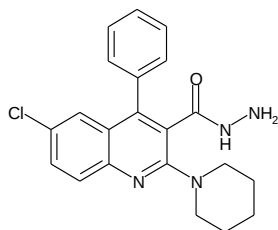
En un tubo sellado se calienta a 50°C durante 72 h una mezcla del 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de metilo (380 mg, 1,21 mmoles, 1,00 equiv.) e hidróxido de litio (3,8 ml, 3,8 mmoles, 3,14 equiv.) en etanol (7,6 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla con éter de dietilo (3 x). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 1 por adición de HCl 1 N y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos de acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (378 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 300,0 (M+H)⁺.

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



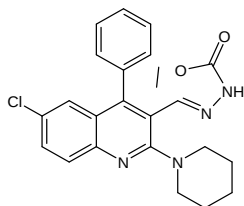
Se calienta a 120°C durante 3 h una mezcla del ácido 6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxílico (100 mg, 334 μ moles, 1,00 equiv.) y el oxiclورو de fósforo (3,29 g, 2 ml, 21,5 mmoles, 64,3 equiv.). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y al residuo se le añade tolueno y se concentra (2 x). Se disuelve el residuo en DCM (1 ml) y se le añade el carbazato de 9-fluorenilmetilo (127 mg, 500 μ moles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 9:1 de DCM/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (102 mg). EM (ESI): 554,1 (M+H)⁺.

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



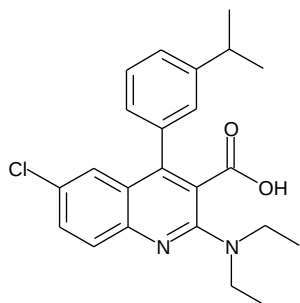
Se calienta en un microondas a 120°C durante 20 min una mezcla del N'-(2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonil)-hidrazinacarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (130 mg, 211 μ moles, 1,00 equiv.), la piperidina (180 mg, 209 μ l, 2,11 mmoles, 10 equiv.), la trietilamina (64,1 mg, 88,2 μ l, 633 μ moles, 3 equiv.) y DMF (2 ml). Se le añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, DCM/EtOAc de 9:1 a 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (31 mg). EM (ESI): 381,2 (M+H)⁺.

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

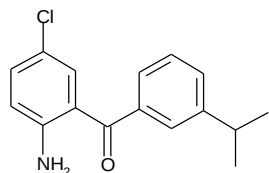


Se disuelven la hidrazida del ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico (30 mg, 70,9 μ moles, 1,00 equiv.) y el N,N'-carbonildiimidazol (13,8 mg, 85,1 μ moles, 1,2 equiv.) en THF (1 ml). Se les añade la trietilamina (10,0 mg, 13,8 μ l, 99,2 μ moles, 1,4 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se le
5 añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 97:3 de DCM/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (25
10 mg). EM (ESI): 407,2 (M+H)⁺.

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



Paso A: (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona

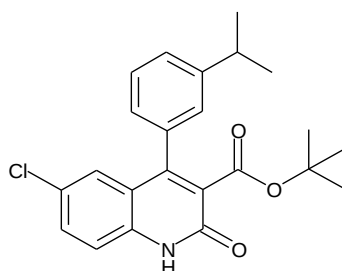


15

A una solución del 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (1 g, 6,55 mmoles) en éter de dietilo (20 ml) se le añade por goteo a 0°C el bromuro de 3-isopropil-fenil-magnesio (recién preparado en forma de solución 1 M en éter de dietilo; 20 ml, 19,66 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a reflujo durante 1 h y a continuación a
20 temperatura ambiente durante 16 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a 5°C, se

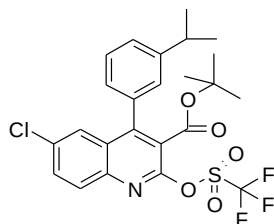
trata con agua y después una solución acuosa de HCl 2 N. Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante 5 h más. Se basifica la mezcla reaccionante (pH 8-9) con una solución acuosa de NaOH y se extrae con éter de dietilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc al 5% en hexano), obteniéndose la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona (1,1 g, 61%) en forma de líquido pegajoso amarillo. CL-EM (ESI): 274 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



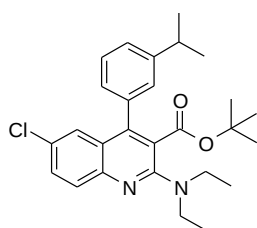
A una mezcla de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-isopropil-fenil)-metanona (1,1 g, 4,02 mmoles) y el malonato de di-tert-butilo (1,344 ml, 6,03 mmoles) se le añade a 25°C el hidróxido potásico (113 mg, 2,01 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 110°C durante 16 h. Se enfría a 0°C y se purifica directamente por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 20 al 30% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (700 mg, 44%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 398 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



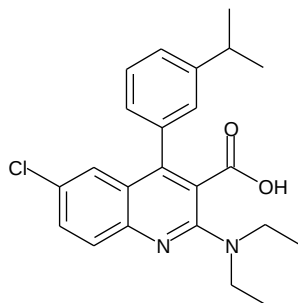
A una solución del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,26 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade en porciones a 0°C el hidruro sódico (del 60%, 76 mg, 1,88 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo una solución de la N-fenilbis(trifluormetanosulfonimida) (673 mg, 1,88 mmoles) en DMF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h, se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrae con EtOAc (2x30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc del 1 al 2% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (420 mg, 63%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 530 (M+H)⁺.

Paso D: 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



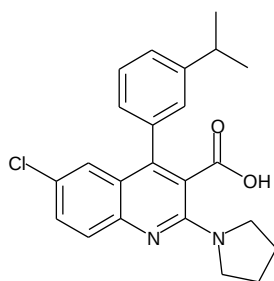
A una solución de la dietil-amina (0,078 ml, 0,75 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a 25°C el 6-cloro-4-(3-iso-propil-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,38 mmoles) y el carbonato potásico (208 mg, 1,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 70°C durante 3 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se diluye la mezcla resultante en bruto con agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc al 3% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-2-dietil-amino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (110 mg, 64%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 453 (M+H)⁺.

Paso E: ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico

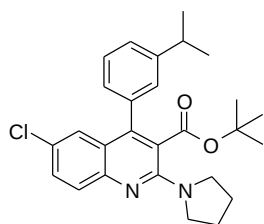


Al 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinoli-na-3-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,17 mmoles) se le añade una solución de HCl en dioxano (4 N, 3 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se diluye con EtOAc (20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (10 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico (55 mg, 84%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 397 (M+H)⁺.

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

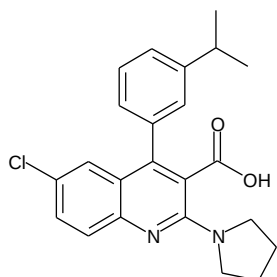


Paso A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



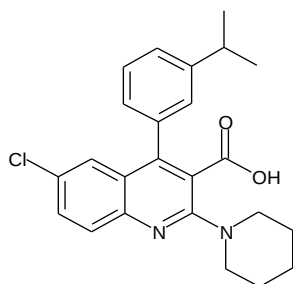
A una solución de la pirrolidina (0,093 ml, 1,13 mmoles) en DMSO (7 ml) se le añaden a 25°C el 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 78, paso C, 400 mg, 0,76 mmoles) y el carbonato potásico (313 mg, 2,026 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 90°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc del 5 al 10% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 73%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): CL-EM (ESI): 451 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

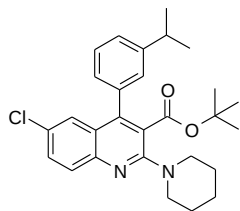


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 78, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco (16 mg, 37%). CL-EM (ESI): 395 (M+H)⁺.

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

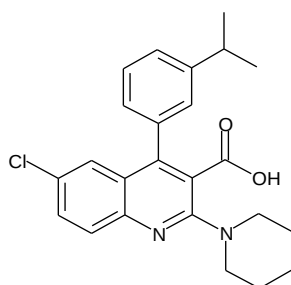


Paso A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



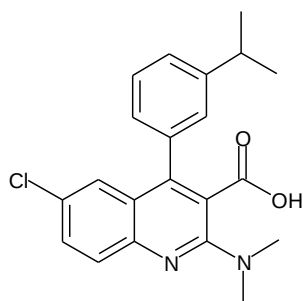
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79, paso A,
5 a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 78, paso C, 250 mg, 0,47 mmoles) y la piperidina (0,093 ml, 0,94 mmoles). Sólido amarillo (140 mg, 64%). CL-EM (ESI): 465 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-
10 carboxílico

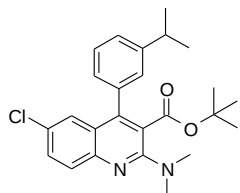


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 78, paso E,
a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,16 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido amarillo pálido (58 mg,
15 88%). CL-EM (ESI): 409 (M+H)⁺.

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

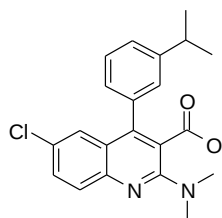


Paso A: 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



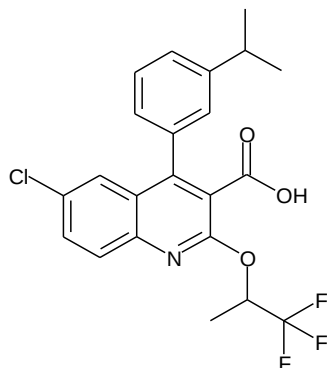
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79, paso A,
5 a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 78, paso C, 250 mg, 0,47 mmoles) y la dimetilamina (solución 2 M en THF, 2 ml, 2,36 mmoles). Sólido amarillo pálido (130 mg, 65%). CL-EM (ESI): 425 (M+H)⁺.

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

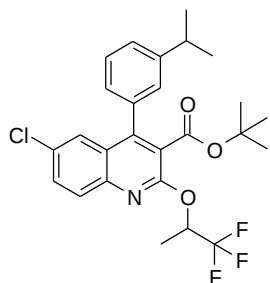


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 78, paso E,
a partir del 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,18 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (45 mg, 69%).
15 CL-EM (ESI): 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 82: ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

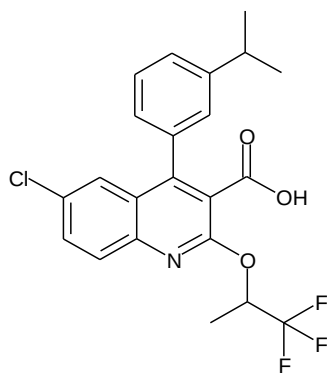


Paso A: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



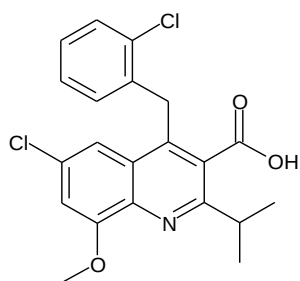
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79, paso A, a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloquinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 78, paso C, 250 mg, 0,47 mmoles) y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol (64,57 mg, 0,57 mmoles). Sólido blanco mate (100 mg, 43%). CL-EM (ESI): 494 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

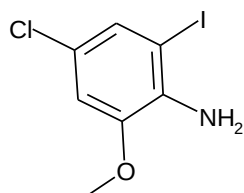


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 78, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,14 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (44 mg, 71%). CL-EM (ESI): 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 83: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-iso-propil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico

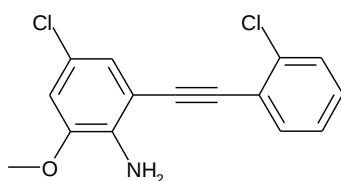


Paso A: 4-cloro-2-yodo-6-metoxi-fenilamina



A una solución de la 4-cloro-2-metoxi-fenilamina (600 mg, 3,81 mmoles) en
 5 etanol (12 ml) se le añade a 50°C una solución de sulfato de plata (2,14 g, 6,85 mmoles) e yodo (967 mg, 3,81 mmoles) en etanol (8 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 50°C durante 4 h. Después de enfriar a 25°C, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se diluye el líquido filtrado con EtOAc (30 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (2 x 15 ml) y salmuera
 10 (10 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (EtOAc al 2% en hexano), obteniéndose la 4-cloro-2-yodo-6-metoxi-fenilamina (160 mg, 15%) en forma de líquido pegajoso marrón. CG-EM: 283 (M).

Paso B: 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-metoxi-fenil-amina

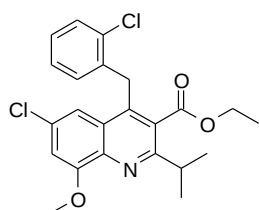


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A, a partir de la 4-cloro-2-yodo-6-metoxi-fenilamina (300 mg, 1,06 mmoles) y el 1-cloro-2-etinil-benceno (174 mg, 1,27 mmoles). Sólido marrón (220 mg, 71%). CL-EM (ESI): 292 (M+H)⁺.

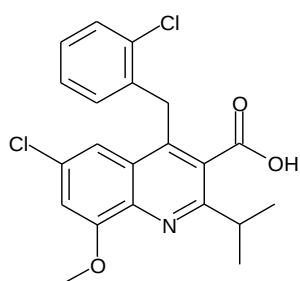
20

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



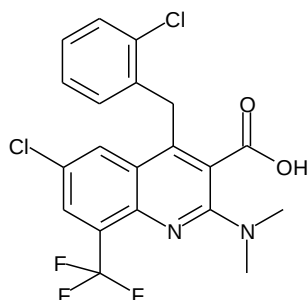
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso B, a partir de la 4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-metoxi-fenilamina (200 mg, 0,68 mmoles) y el 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,166 ml, 1,03 mmoles). Sólido marrón (45 mg, 15%). CL-EM (ESI): 432 (M+H)⁺.

Paso D: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico

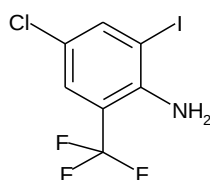


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,05 mmoles) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido blanco mate (5 mg, 27%). CL-EM (ESI): 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 84: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-iso-propil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico

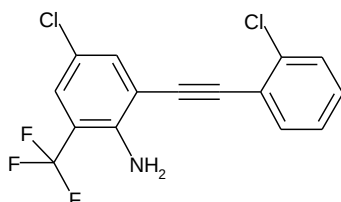


Paso A: 4-cloro-2-yodo-6-trifluormetil-fenilamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 76, paso A, a partir de la 4-cloro-2-trifluormetil-fenilamina (1 g, 5,11 mmoles) y la N-yodo-succinimida (1,73 g, 7,67 mmoles). Sólido blanco mate. (1,64 g, 88%). CG-EM: 321 (M).

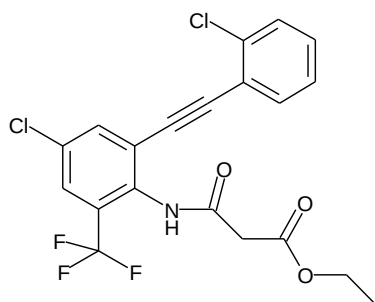
5 Paso B: 4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-trifluormetil-fenilamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A, a partir de la 4-cloro-2-yodo-6-trifluor-metil-fenilamina (1,5 g, 4,67 mmoles) y el 1-cloro-2-etinil-benceno (766 mg, 5,6 mmoles). Sólido marrón (1,05 g, 68%). CL-EM (ESI): 328 (M-H)⁻.

10

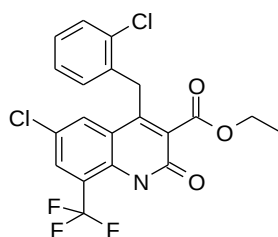
Paso C: N-[4-cloro-2-(2-cloro-feniletinil)-6-trifluor-metil-fenil]-malonamato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso A, a partir de la 4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-trifluormetil-fenilamina y el clorocarbonil-acetato de etilo. Sólido blanco mate (1,2 g, 45%) CL-EM (ESI): 444 (M+H)⁺.

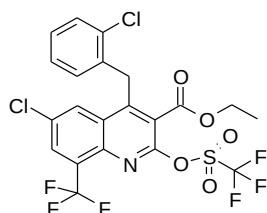
15

Paso D: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-oxo-8-trifluor-metil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo



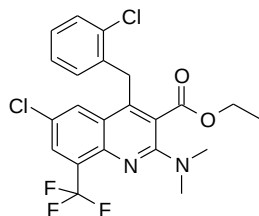
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso B, a partir del N-[4-cloro-2-(2-cloro-fenil-etinil)-6-trifluormetil-fenil]-malonamato de etilo (1 g, 2,25 mmoles) y el NaH (140 mg, 3,38 mmoles) en DMSO (10 ml). Sólido blanco mate (450 mg, 45%). CL-EM (ESI): 444 (M+H)⁺.

5 Paso E: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluormetano-sulfoniloxi-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo



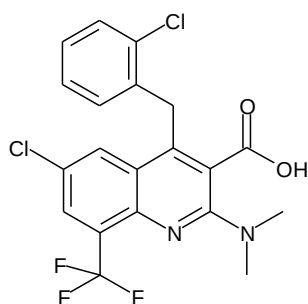
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso C, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-oxo-8-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,45 mmoles) y la N-fenilbis(trifluormetano-sulfonimida) (241 mg, 0,68 mmoles). Sólido amarillo pálido (85 mg, 33%). CL-EM (ESI): 576 (M+H)⁺.

Paso F: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo



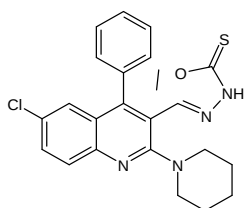
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0,14 mmoles) y la dimetilamina (3 ml, solución 2 M en THF). Sólido blanco mate (45 mg, 69%). CL-EM (ESI): 471 (M+H)⁺.

20 Paso G: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxílico



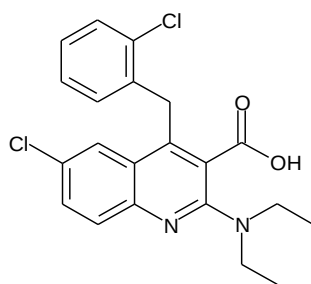
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluormetil-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,106 mmoles) y el NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido (22 mg, 47%). CL-EM (ESI): 441 (M-H)⁻.

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

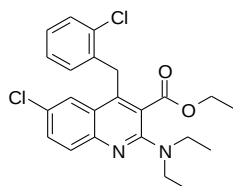


Se disuelven la hidrazida del ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 77, paso E) (35 mg, 82,7 μmoles, 1,00 equiv.) y el 1,1'-tiocarbonildiimidazol (17,7 mg, 99,2 μmoles, 1,2 equiv.) en THF (1,00 ml). Se añade la trietilamina (11,7 mg, 16,1 μl, 116 μmoles, 1,4 equiv.) y se calienta la mezcla a 50°C durante 72 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 97:3 de DCM/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado as sólido amarillo (28 mg). EM (ESI): 423,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 86: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietil-amino-quinolina-3-carboxílico

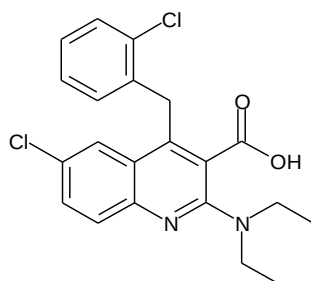


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolona-3-carboxilato de etilo



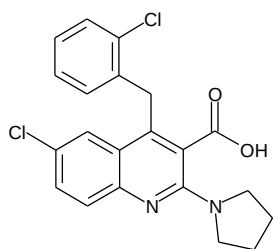
5 Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluor-metanosulfonilo-quinolona-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 29, paso C, 100 mg, 0,2 mmoles) y la dietil-amina (0,047 ml, 0,39 mmoles). Sólido amarillo pálido (52 mg, 61%). CL-EM (ESI): 431 (M+H)⁺.

10 Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolona-3-carboxílico

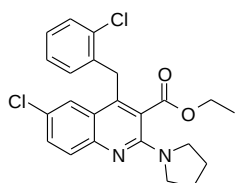


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolona-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,116 mmoles) y el NaOH 1 N. Sólido amarillo pálido (32 mg, 68%). CL-EM (ESI): 403 (M+H)⁺.

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

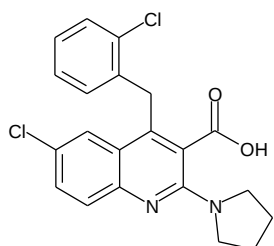


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



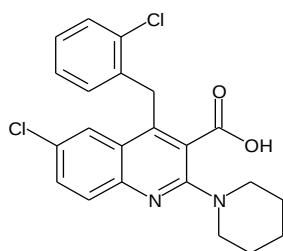
5 Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluor-metanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 29 paso C, 100 mg, 0,2 mmoles) y la pirrolidina (0,032 ml, 0,39 mmoles). Sólido amarillo pálido (60 mg, 71%). CL-EM (ESI): 429 (M+H)⁺.

10 Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

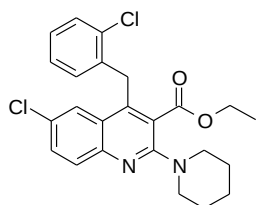


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,117 mmoles) y el NaOH 1 N. Sólido amarillo pálido (13 mg, 28%). CL-EM (ESI): 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 88: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperi-din-1-il-quinolina-3-carboxílico

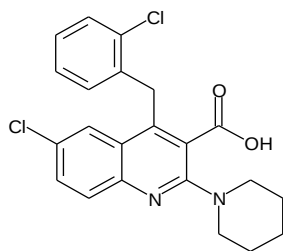


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo



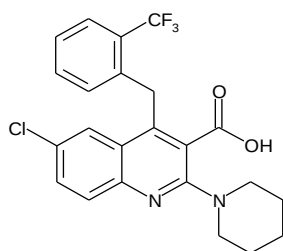
5 Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluor-metanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 29, paso C, 100 mg, 0,2 mmoles) y la piperidina (0,039 ml, 0,39 mmoles). Sólido amarillo pálido (52 mg, 60%). CL-EM (ESI): 443 (M+H)⁺.

10 Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

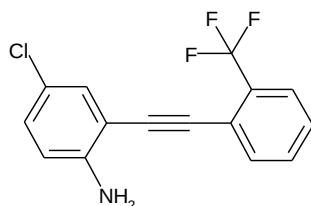


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,113 mmoles) y el NaOH 1 N. Sólido amarillo pálido (35 mg, 75%). CL-EM (ESI): 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 89: ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-tri-fluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxílico

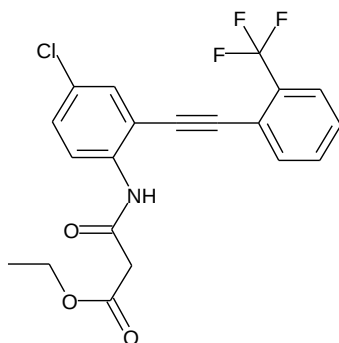


Paso A: 4-cloro-2-(2-trifluormetil-feniletinil)-fenil-amina



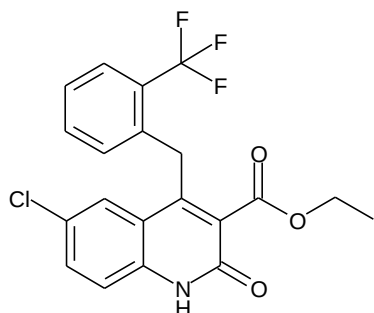
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 10, paso A,
 5 a partir de la 4-cloro-2-yodoanilina (500 mg, 1,97 mmoles) y el 1-etinil-2-(trifluormetil)benceno (330 μ l, 2,37 mmoles). Sólido blanco mate. Rf = 0,3 (mezcla 1:9 de acetato de etilo:heptano) en forma de mancha azul intensa bajo la luz UV.

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



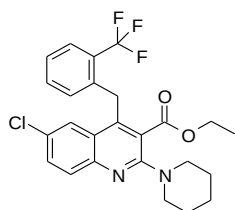
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso A, a partir de la 4-cloro-2-((2-(trifluormetil)fenil)etinil)anilina (200 mg, 0,68 mmoles) y el clorocarbonil-acetato de etilo (128 μ l, 1,01 mmoles). Sólido blanco mate (213 mg, 77%). EM (ESI): 410 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-2-oxo-4-(2-trifluormetil-bencil)-1,2-di-hidroquinolina-3-
 15 carboxilato de etilo



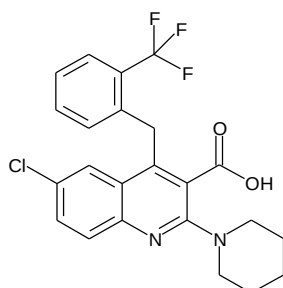
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso B, a partir del N-[4-cloro-2-(2-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-malonamato de etilo (213 mg, 0,52 mmoles) y el NaH (31,2 mg, 0,78 mmoles) en DMSO. Sólido blanco mate (95 mg, 45%). EM (ESI): 410 (M+H)⁺.

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



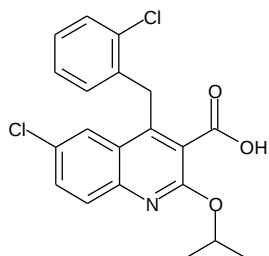
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-2-metanosulfonilo-4-(2-trifluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo en bruto (obtenido de modo similar al ejemplo 29, paso C) y la piperidina. Sólido blanco mate. EM (ESI): 477 (M+H)⁺.

Paso E: ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluorometil-bencil)-quinolina-3-carboxílico

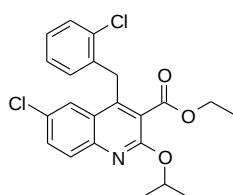


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir de una mezcla del 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N en etanol. Sólido amarillo pálido. EM (ESI): 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 90: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-iso-propoxi-quinolina-3-carboxílico



Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de etilo

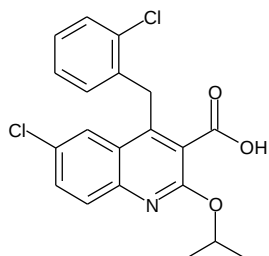


5

Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluormetanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 29, paso C) y el propan-2-ol. Sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 418 (M+H)⁺.

10

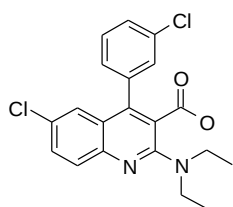
Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico



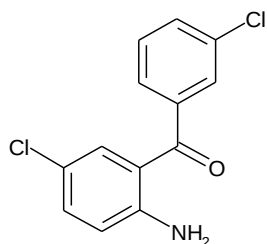
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de etilo y el NaOH 1 N. Sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 390 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 91: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietil-amino-quinolina-3-carboxílico

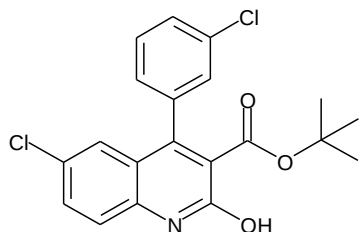


Paso A: (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona



A la solución agitada del 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (500 mg, 3,28 mmoles) en éter de dietilo (10 ml) se le añade por goteo a 0°C el bromuro de 3-cloro-fenil-magnesio (solución 1 M en éter, recién preparada, 10 ml, 9,83 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante resultante a reflujo durante 1 h. Se agita la mezcla a 25°C durante 16 h, se enfría a 5°C y se trata con agua y a continuación con una solución de HCl 2 N (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante 5 h y se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 8-9 con una solución acuosa de NaOH 2 N. Se extrae la mezcla con éter de dietilo (3 x 30 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 5% en hexano), obteniéndose la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (550 mg, 63%) en forma de sólido amarillo. CL-EM (ESI): 266 (M+H)⁺.

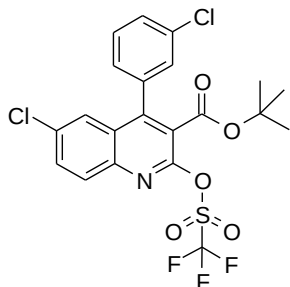
Paso B: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



En un tubo sellado se introduce una mezcla de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (550 mg, 2,07 mmoles), KOH (58 mg, 1,03 mmoles) y malonato de di-tert-butilo (0,7 ml, 3,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 110°C durante 16 h. Después de enfriar, se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 20 al 30% en hexano), obteniéndose

se el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (410 mg, 51%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 390 (M+H)⁺.

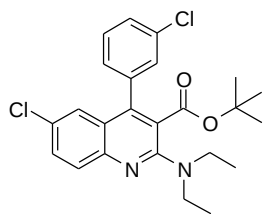
Paso C: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



5

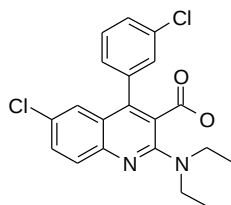
A la solución agitada del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,28 mmoles) en DMF (7 ml) se le añade en porciones a 0°C el NaH (al 60%, 77 mg, 1,92 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se añade por goteo una solución de la N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (686 mg, 1,92 mmoles) en DMF (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h y se hace el seguimiento por CCF y CL-EM. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lava la fase orgánica separada con salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 2% en hexano), obteniéndose el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluorometano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (475 mg, 71%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 522 (M+H)⁺.

20 Paso D: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



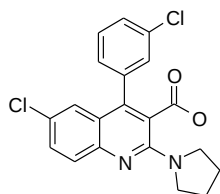
A una solución agitada de la dietil-amina (0,059 ml, 0,57 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden a 25°C el K₂CO₃ (159 mg, 1,15 mmoles) y el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0,29 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 70°C durante 3 h. Después de enfriar la
5 mezcla reaccionante a temperatura ambiente se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lava la fase orgánica separada con salmuera (10 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexano, obteniéndose el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-
10 carboxilato de tert-butilo (100 mg, rendimiento = 78%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 445 (M+H)⁺.

Paso E: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico

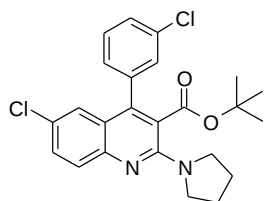


Se calienta a reflujo una solución del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-
15 quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 0,13 mmoles) en 3 ml de una solución de HCl 4 M en dioxano y se agita durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se diluye el residuo en bruto con acetato de etilo (25 ml) y se lava con salmuera (5 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 6-cloro-4-(3-
20 cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico (45 mg, 86%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM (ESI): 389 (M+H)⁺.

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

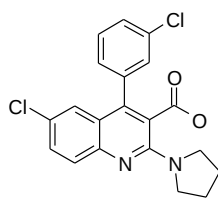


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



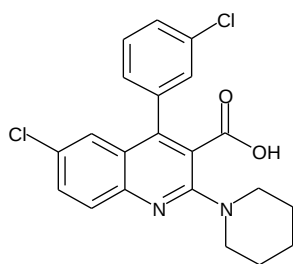
A una solución agitada de la pirrolidina (0,047 ml, 0,58 mmoles) en DMSO (5
5 ml) se le añaden a temperatura ambiente el K_2CO_3 (159 mg, 1,15 mmoles) y el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluormetano-sulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 91, paso C, 150 mg, 0,29 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, se diluye la mezcla reaccionante con agua (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x
10 30 ml). Se lava la fase orgánica separada con salmuera (15 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo del 5 al 10% en hexano, obteniéndose el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (90 mg, rendimiento = 71%) en forma de sólido amarillo pálido. CL-EM
15 (ESI): 443 (M+H)⁺.

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

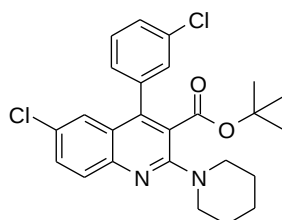


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,16 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (44 mg, 72%).
20 CL-EM (ESI): 387 (M+H)⁺.

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

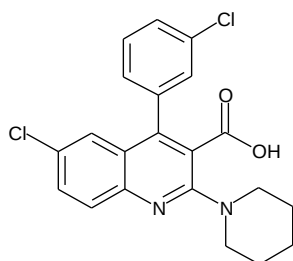


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92, paso A, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 91, paso C, 150 mg, 0,29 mmoles) y la piperidina (0,057 ml, 0,58 mmoles). Sólido amarillo pálido (95 mg, 72%). CL-EM (ESI): 457 (M+H)⁺.

10 Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico

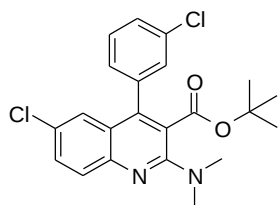


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,15 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (40 mg, 65%).

15 CL-EM (ESI): 401 (M+H)⁺.

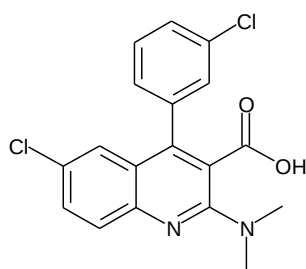
Ejemplo 94: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetil-amino-quinolina-3-carboxílico

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



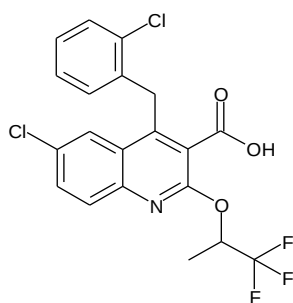
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 91, paso C, 150 mg, 0,29 mmoles) y la dimetilamina (solución 2 M en THF, 1 ml, 2 mmoles). Sólido amarillo pálido (85 mg, 71%). CL-EM (ESI): 417(M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico

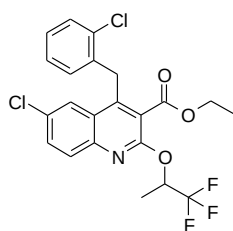


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,17 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (41 mg, 68%). CL-EM (ESI): 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 95: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

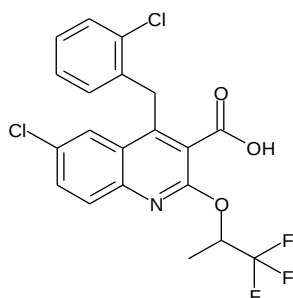


Paso A: 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo



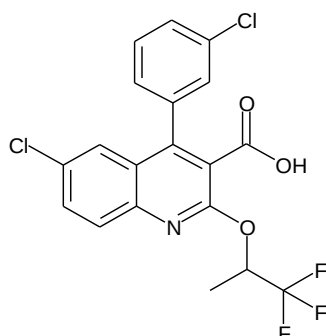
Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 29, paso D, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-trifluor-metanosulfonilo-quinolina-3-carboxilato de etilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 29, paso C, 75 mg, 0,15 mmoles) y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol (0,026 ml, 0,2 mmoles). Sólido blanco mate (10 mg, 14%). CL-EM (ESI): 472 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

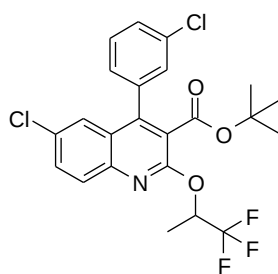


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12, paso B, a partir del 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,074 mmoles) y el NaOH 1 N. Sólido marrón pálido (21 mg, 64%). CL-EM (ESI): 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 96: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

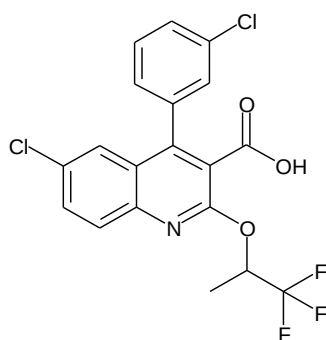


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



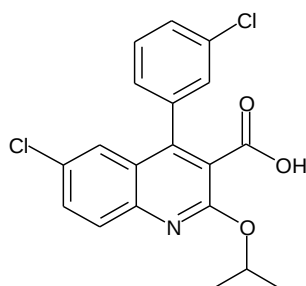
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92, paso A, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-trifluormetanosulfoniloxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 91, paso C, 150 mg, 0,29 mmoles) y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol (0,052 ml, 0,58 mmoles). Líquido pegajoso amarillo pálido (70 mg, 50%). CL-EM (ESI): 486 (M+H)⁺.

Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-tri-fluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico

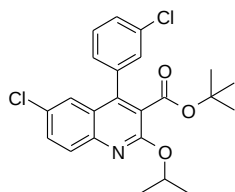


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91, paso E, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 0,12 mmoles) y HCl 4 N en dioxano. Sólido blanco mate (21 mg, 40%). CL-EM (ESI): 428 (M-H)⁻.

Ejemplo 97: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-iso-propoxi-quinolina-3-carboxílico

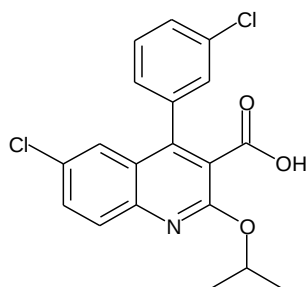


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo



A la solución agitada del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 91, paso B, 400 mg, 1,02 mmoles) en 8 ml de DMF se le añade en porciones a 0°C el NaH (al 60%, 65 mg, 1,54 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a 25°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se añade por goteo una solución del 2-bromo-propano (0,192 ml, 2,05 mmoles) en 2 ml de DMF. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 16 h y se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). A continuación se diluye la mezcla con agua (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo al 2% en hexano, obteniéndose el 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-iso-propoxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (290 mg, rendimiento = 65%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 432 (M+H)⁺.

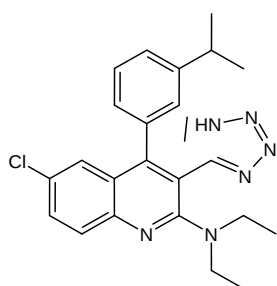
Paso B: ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico



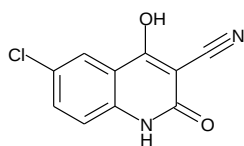
A la solución agitada del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,23 mmoles) en DCM (4 ml) se le añaden 0,2 ml de TFA y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Después de enfriar, se eliminan los componentes volátiles con vacío, se diluye la mezcla reaccio-

nante con acetato de etilo (40 ml) y se lava con una solución de NaHCO_3 (10 ml). Se lava la fase orgánica separada con salmuera (7 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 100%), obteniéndose el ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico (14 mg, 16%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM (ESI): 374 (M-H)⁻.

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

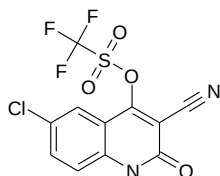


Paso A: 6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



Se agita a t.amb. durante 65 h una solución de la 6-cloro-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (2 g, 10,1 mmoles, 1,00 equiv.), el cianoacetato de etilo (1,15 g, 1,08 ml, 10,1 mmoles, 1,00 equiv.) y la trietilamina (14,5 g, 20,0 ml, 143 mmoles, 14,2 equiv.) en DMF (1,00 ml). Se añade HCl 1 N y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos y se lavan con salmuera. Precipita un sólido blanco mate y se filtra (337 mg). EM (ESI): 219,1 (M-H)⁻.

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

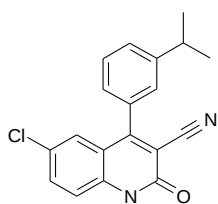


Se añade hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 514 mg, 11,8 mmoles, 1,3 equiv.) a una solución del 6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-

carbonitrilo (2 g, 9,07 mmoles, 1,00 equiv.) en DMF (20 ml) y se agita la suspensión resultante a t.amb. durante 30 min. Se añade una solución de la 1,1,1-trifluor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonyl)metanosul-fonamida (4,21 g, 11,8 mmoles, 1,3 equiv.) en DMF (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se añade agua y se
5 extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,38 g). EM (ESI): 352,9 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo

10



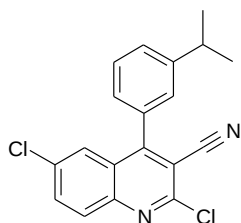
15

Se calienta a 100°C durante 4 h una mezcla del trifluor-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-ilo (400 mg, 1,13 mmoles, 1,00 equiv.), el ácido 3-iso-propilfenilborónico (223 mg, 1,36 mmoles, 1,2 equiv.), el fosfato potásico tribásico (361 mg, 1,7 mmoles, 1,5 equiv.), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (65,5
15 mg, 56,7 µmoles, 0,05 equiv.) y dioxano (8,00 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo (2 x). Se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se añade éter de dietilo al sólido rojo restante y se agita la mezcla durante 2 h. Se filtra el sólido anaranjado (222 mg). EM

20

(ESI): 323,2 (M+H)⁺.

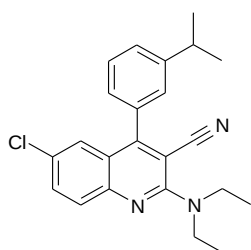
Paso D: 2,6-dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo



Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (142 mg, 440 µmoles, 1,00 equiv.) y el oxiclo-

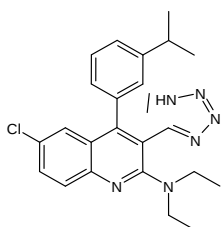
ruro de fósforo (2,02 g, 1,23 ml, 13,2 mmoles, 30 equiv.). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con DCM (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (126 mg, sólido ligeramente amarillo). EM (ESI): 343,1 (M+H)⁺.

Paso E: 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo



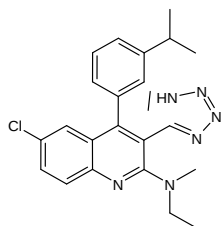
Se calienta en un microondas primero a 120°C durante 20 min y después a 180°C durante 20 min más una mezcla del 2,6-dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo (128 mg, 375 μmoles , 1,00 equiv.), la dietilamina (54,9 mg, 78,4 μl , 750 μmoles , 2 equiv.) y la trietilamina (114 mg, 157 μl , 1,13 mmoles, 3 equiv.) en DMF (1 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 90:10 a 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (128 mg). EM (ESI): 377,1 (M-H)⁻.

Paso F: [6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietilamina

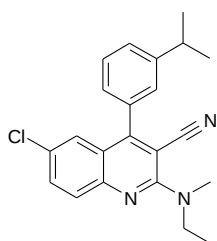


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 421,2 (M+H)⁺.

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



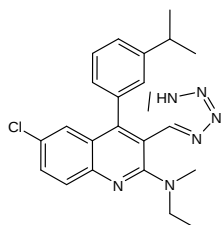
Paso A: 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-
5 carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 98, paso E, a partir del 2,6-dicloro-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 98, paso D) y la etil-metil-amina. Aceite ligeramente amarillo.

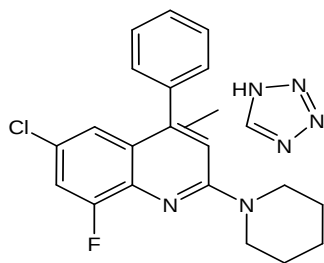
10 EM (ESI): 364,2 (M+H)⁺.

Paso B: [6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina

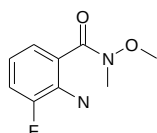


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D,
15 a partir del 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 405,4 (M-H)⁻.

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

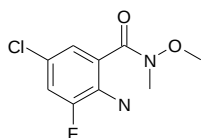


Paso A: 2-amino-3-fluor-N-metoxi-N-metil-benzamida



A una suspensión del clorhidrato de la N,O-dimetil-hidroxilamina (703 mg, 7,21 mmoles) en etanol (5,4 ml) y agua (0,6 ml) se le añade la trietilamina (729 mg, 1,00 ml, 7,21 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añaden la 8-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (870 mg, 4,8 mmoles) y más cantidad de etanol (2 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre hielo/solución saturada de NaHCO₃, se extrae con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 80:20 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado (765 mg, 80%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI): 199,2 (M+H)⁺.

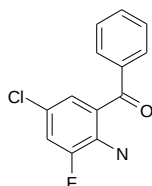
Paso B: 2-amino-5-cloro-3-fluor-N-metoxi-N-metil-benzamida



A una solución de la 2-amino-3-fluor-N-metoxi-N-metil-benzamida (765 mg, 3,86 mmoles) en ácido acético (18 ml) se le añade a temperatura ambiente la 1,3-dicloro-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (783 mg, 2,7 mmoles). Se agita la solución anaranjada durante una noche y se vierte con cuidado sobre hielo/solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 90:10 a 80:20), obteniéndose

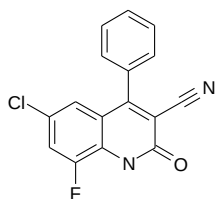
dose el compuesto epigrafiado (544 mg, 61%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 233,0 (M+H)⁺.

Paso C: (2-amino-5-cloro-3-fluor-fenil)-fenil-metanona



5 A una solución de la 2-amino-5-cloro-3-fluor-N-metoxi-N-metil-benzamida (250 mg, 1,07 mmoles) en éter de dietilo (5 ml) se le añade por goteo a 0°C el bromuro de fenilmagnesio (2,69 ml, 1 M en THF, 2,69 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 2,5 h y se trata con una solución saturada de NH₄Cl. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se
10 secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 98:2 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (189 mg, 70%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 250,2 (M+H)⁺.

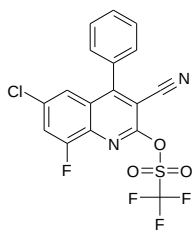
Paso D: 6-cloro-8-fluor-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



15 Se concentra el ácido 2-cianoacético (140 mg, 1,65 mmoles) junto con tolueno dos veces y se suspende en diclorometano (3 ml). Se añade una gota de DMF y a continuación se añade por goteo a 0°C el cloruro de oxalilo (304 mg, 206 µl, 2,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2,5 h más. Se elimina el disolvente y se concentra el residuo restante
20 dos veces junto con diclorometano. Se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano (3 ml) y se le añade por goteo a 0°C una solución de la (2-amino-5-cloro-3-fluor-fenil)-fenil-metanona (374 mg, 1,5 mmoles) y la trietilamina (152 mg, 209 µl, 1,5 mmoles) en diclorometano (3 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade por goteo la trietilamina (227 mg, 313 µl, 2,25 mmoles), se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, se le añaden diclorometano y agua y se sepa-
25

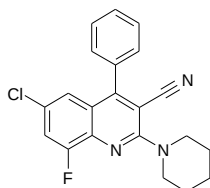
ran las fases. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/ EtOAc de 80:20 a 45:55), obteniéndose el compuesto epigrafiado (146 mg, 33%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 299,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso E: trifluor-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-8-fluor-4-fenil-quinolin-2-ilo



Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución del 6-cloro-8-fluor-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo (135 mg, 0,452 mmoles) en DMF (2,5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (25,7 mg, al 55% en aceite mineral, 0,588 mmoles) en DMF (0,8 ml). Se agita la suspensión durante 45 min y se le añade por goteo una solución de la 1,1,1-trifluor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonil)metanosulfonamida (210 mg, 0,588 mmoles) en DMF (2,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 d. Se añade una solución saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/ EtOAc de 95:5 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado (195 mg, 100%) en forma de sólido amarillo.

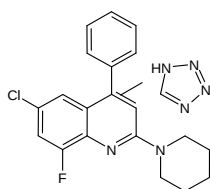
Paso F: 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



Se calienta a 70°C durante 60 min una mezcla del trifluor-metanosulfonato de 6-cloro-3-ciano-8-fluor-4-fenil-quinolin-2-ilo (189 mg, 0,439 mmoles), la piperidina (150 mg, 174 μl , 1,76 mmoles), el carbonato potásico (121 mg, 0,878 mmoles) y THF

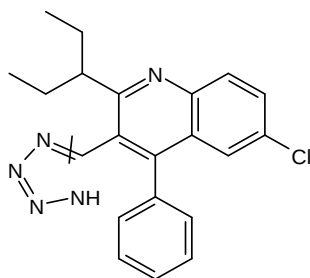
(6 ml). Se enfría la suspensión amarilla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se tritura el residuo restante con diclorometano y se filtra el sólido blanco mate. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo
5 restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 98:2 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (60 mg, 37%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 366,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso G: 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

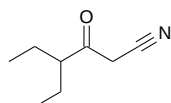


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 409,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



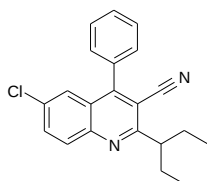
15 Paso A: 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo



A una solución de n-butil-litio (56,6 ml, solución 1,6 M en hexano, 90,6 mmoles) en THF (60 ml) se le añade lentamente a una temperatura entre -78°C y -70°C una solución de aceto-nitrilo (3,71 g, 4,73 ml, 90,5 mmoles) en THF (12 ml). Se añade
20 de una solución del 2-etilbutanoato de etilo (6,52 g, 7,5 ml, 45,2 mmoles) en THF (17 ml) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h y a -45°C durante 1,5 h. Se añade con cuidado HCl 2 M frío para ajustar el pH a 7. Se extrae la mezcla con DCM,

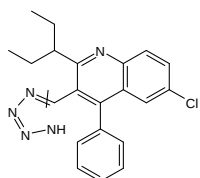
se reúnen los extractos, se secan con MgSO_4 y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía (gel de sílice, mezcla 9:1 de heptano/ EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,29 g, 100%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): 138,3 (M-H)⁻.

5 Paso B: 6-cloro-2-(1-etil-propil)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



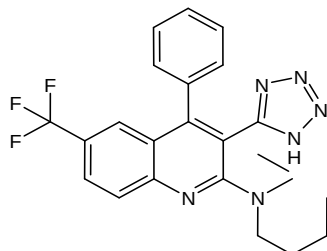
Se agita a temperatura ambiente durante 5 min una solución de la (2-amino-5-clorofenil)(fenil)metanona (700 mg, 3,02 mmoles), el 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (505 mg, 3,63 mmoles) y el ácido metanosulfónico (290 mg, 196 μl , 3,02 mmoles) en tolueno (40 ml) y se calienta a reflujo empleando una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Pasadas 2,5 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se lava con una solución saturada de NaHCO_3 y agua y se concentra. Se añade n-heptano al residuo restante y se filtra el precipitado blanco mate formado. Se disuelve otra vez el precipitado en EtOAc , se lava la solución con una solución saturada de NaHCO_3 y agua y se concentra, formándose el compuesto epigrafiado (461 mg, 46%) en forma de sólido amarillo. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/ EtOAc de 100:0 a 0:100), obteniéndose un segundo lote del compuesto epigrafiado (347 mg, 34%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 335,1 (M+H)⁺.

20 Paso C: 6-cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

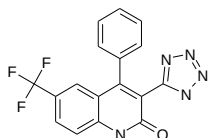


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(1-etil-propil)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 378,5 (M+H)⁺.

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



Paso A: 4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-1H-quinolin-2-ona

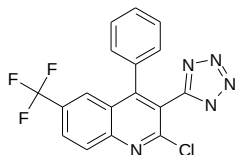


5

Se suspenden la (2-amino-5-(trifluormetil)fenil)-(fenil)metanona (300 mg, 1,13 mmoles) y el ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)acético (145 mg, 1,13 mmoles) en acetato de etilo (10 ml). Se añade el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (2,02 g, 1,89 ml, solución al 50% en EtOAc, 3,18 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante una noche. Se añade agua a temperatura ambiente, se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y heptano y se seca a 50°C y 15 mbares, obteniéndose el compuesto epigrafiado (380 mg, 94%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 356,5 (M-H)⁻.

10

Paso B: 2-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluor-metil-quinolina



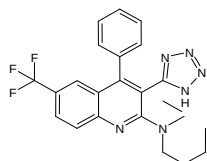
15

Se concentra la 4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluor-metil-1H-quinolin-2-ona (160 mg, 448 μmoles) dos veces junto con tolueno (5 ml). Se añaden tolueno (5 ml), oxidloruro de fósforo (446 mg, 271 μl, 2,91 mmoles) y N,N-diisopropiletil-amina (72,3 mg, 97,8 μl, 560 μmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 5 h. Se eliminan todos los componentes volátiles, se añade tolueno (5 ml) y se concentra dos veces. Se añade etanol (5 ml) y se concentra. Se añaden agua y metanol al residuo restante,

20

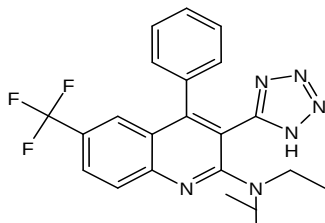
se filtra el sólido y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (107 mg, 64%) en forma de sólido marrón. EM (ESI): 374,3 (M-H)⁻.

Paso C: 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina



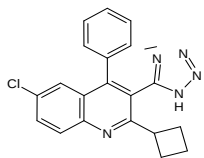
5 En un tubo sellado se calienta a 100°C una mezcla de la 2-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolina (105 mg, 279 μmoles), la piperidina (47,6 mg, 55,3 μl, 559 μmoles), la trietilamina (84,8 mg, 117 μl, 838 μmoles) y la DMA (2 ml). Pasadas 4 h se añade a temperatura ambiente HCl 0,1 N y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 0,1 N y salmuera y se
10 secan con Na₂SO₄. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH de 98:2 a 95:5). Se concentran las fracciones que contienen producto, se disuelve el sólido restante en EtOAc, se filtra a través de gel de sílice y se concentra. Finalmente se purifica el residuo restante por cromatografía de capa fina preparativa (mezcla 95:5 de DCM/MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado
15 (22 mg, 18%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 425,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 103: dietil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolin-2-il]-amina

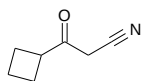


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso C,
20 a partir de la 2-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 102, paso B) y la dietilamina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 413,4 (M+H)⁺.

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

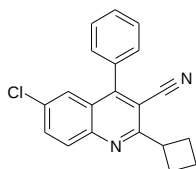


Paso A: 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo



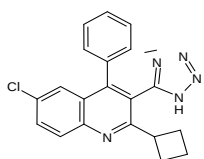
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso A,
5 a partir del ciclobutanocarboxilato de etilo y el acetonitrilo. Aceite ligeramente amari-
llo.

Paso B: 6-cloro-2-ciclobutil-4-fenil-quinolina-3-carbo-nitrilo



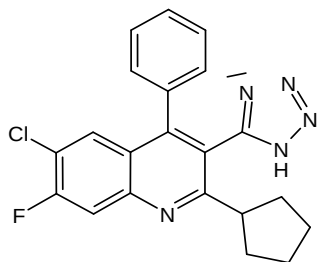
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B,
10 a partir de la (2-amino-5-clorofenil)-(fenil)metanona y el 3-ciclobutil-3-oxo-
propionitrilo. Polvo ligeramente amarillo. EM (ESI): 319,3 (M+H)⁺.

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

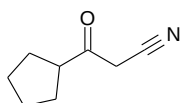


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D,
15 a partir de la 6-cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina. Sólido blanco
mate. EM (ESI): 362,4 (M+H)⁺.

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

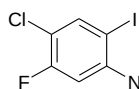


Paso A: 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo



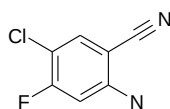
A una suspensión de hidruro sódico (1,87 g, al 55% en aceite mineral, 42,9 mmoles) en THF (10 ml) se le añade por goteo a 70°C una solución de ciclopentano-
5 carboxilato de metilo (5 g, 39,0 mmoles) y el acetonitrilo (1,92 g, 2,45 ml, 46,8 mmoles) en THF (3 ml). Se calienta la mezcla a 70°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 95:5 a 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4105 mg,
10 77%) en forma de líquido ligeramente amarillo.

Paso B: 4-cloro-5-fluor-2-yodo-fenilamina



Se añade por goteo a 0°C el cloruro de yodo (20,6 ml, solución 1 M en DCM,
15 20,6 mmoles) a una solución de la 4-cloro-3-fluoranolina (2 g, 13,7 mmoles) en metanol (35 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, se les añade agua y se extrae la mezcla con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía
20 con tres columnas consecutivas (gel de sílice, heptano/EtOAc de 98:2 a 93:7 y dos veces heptano/EtOAc de 98:2 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,51 g, 67%) en forma de sólido rojo oscuro. EM (ESI): 272,1 (M+H)⁺.

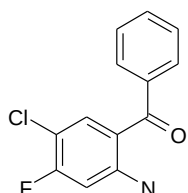
Paso C: 2-amino-5-cloro-4-fluor-benzonitrilo



25 Se calienta a 130°C durante una noche una solución de la 4-cloro-5-fluor-2-yodo-fenilamina (2,5 g, 9,21 mmoles) y cianuro de cobre (I) (1,65 g, 18,4 mmoles) en DMA (45 ml). Se elimina la mayor parte de la DMA a presión reducida y se diluye el

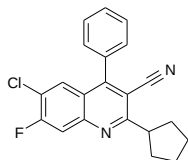
residuo restante con EtOAc y diclorometano. Se filtra la suspensión y se lava la torta del filtro con diclorometano y EtOAc. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 98:2 a 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1232 mg, 78%) en forma de sólido ligeramente rojo. EM (ESI): 169,2 (M-H)⁻.

Paso D: (2-amino-5-cloro-4-fluor-fenil)-fenil-metanona



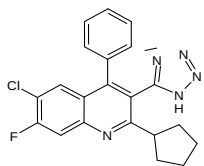
Se añade a 0°C una solución de bromuro de fenilmagnesio (7,18 ml, solución 3 M en éter de dietilo, 21,5 mmoles) en éter de dietilo (15 ml) a una solución del 2-amino-5-cloro-4-fluor-benzonitrilo (1225 mg, 7,18 mmoles) en éter de dietilo (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se trata con cuidado con HCl 2 N (~40 ml). Se calienta la mezcla a 55°C durante 3 h y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. Se le añade con cuidado a 0°C NaOH 3 N (~20 ml) para ajustar el pH a 9. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 95:5 a 90:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1667 mg, 93%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 250,3 (M+H)⁺.

Paso E: 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



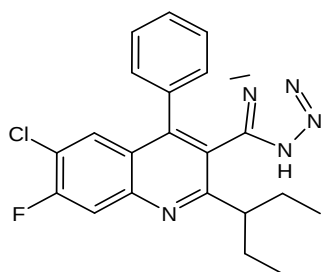
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-4-fluor-fenil)-fenil-metanona y el 3-ciclopentil-3-oxopropionitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 351,4 (M+H)⁺.

Paso F: 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

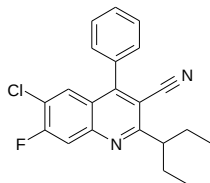


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 394,4 (M+H)⁺.

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

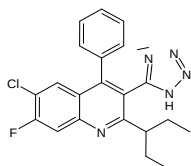


Paso A: 6-cloro-2-(1-etil-propil)-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



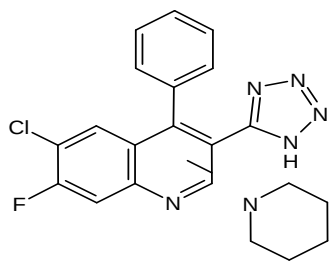
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-4-fluor-fenil)-fenil-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 105, paso D) y el 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 101, paso A). Sólido blanco mate. EM (ESI): 353,4 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-7-fluor-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

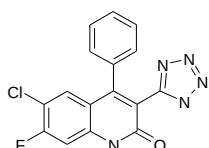


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(1-etil-propil)-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 396,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 107: 6-cloro-7-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

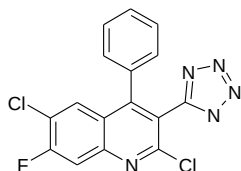


Paso A: 6-cloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-quinolin-2-ona



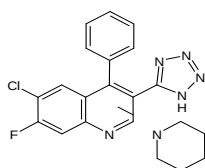
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso A,
5 a partir de la (2-amino-5-cloro-4-fluor-fenil)-fenil-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 105, paso D) y el ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)acético. Sólido blanco mate. EM (ESI): 342,4 (M+H)⁺.

Paso B: 2,6-dicloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina



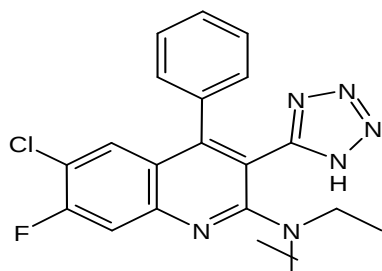
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso B, a partir de la 6-cloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1H-quinolin-2-ona. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 360,2 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-7-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso C, a partir de la 2,6-dicloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina y la piperidina. Sólido blanco mate. EM (ESI): 409,5 (M+H)⁺.

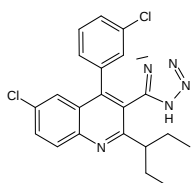
Ejemplo 108: 6-cloro-N,N-dietil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina-2-amina



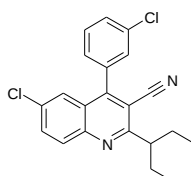
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso C, a partir de la 2,6-dicloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 107, paso B) y la dietilamina. Sólido ligeramente marrón.

5 EM (ESI): 397,4 (M+H)⁺.

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



Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(1-etil-propil)-quinolina-3-carbonitrilo

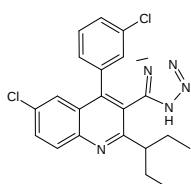


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 91, paso A) y el 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 101, paso A). Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): 369,3

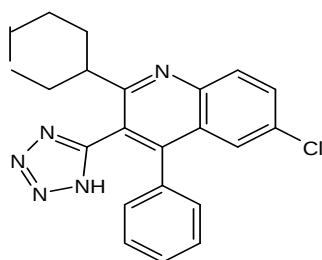
15 (M+H)⁺.

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



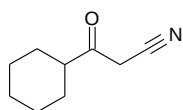
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(1-etil-propil)-quinolina-3-carbonitrilo. Espuma blanca mate. EM (ESI): 412,3 (M+H)⁺.

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



5

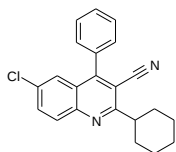
Paso A: 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 105, paso A, a partir del ciclohexanocarboxilato de metilo y el acetonitrilo. Líquido amarillo. EM (ESI): 150,2 (M-H)⁻.

10

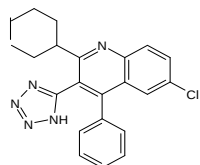
Paso B: 6-cloro-2-ciclohexil-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-clorofenil)-(fenil)metanona y el 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo. Sólido incoloro.

15

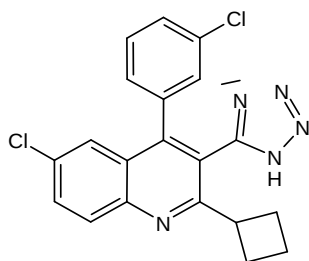
Paso C: 6-cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



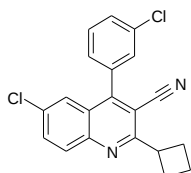
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclohexil-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 390,4 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 111: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

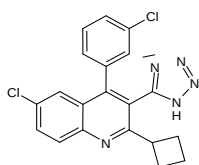


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclobutil-quinolina-3-carbonitrilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 91 paso A) y el 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 104, paso A). Espuma amarilla. EM (ESI): 353,3 (M+H)⁺.

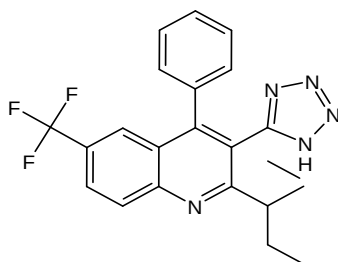
Paso B: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



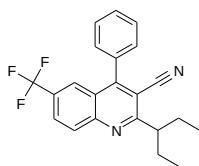
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclobutil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 396,4 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 112: 2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

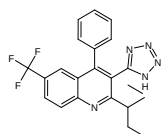


Paso A: 2-(1-etil-propil)-4-fenil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo



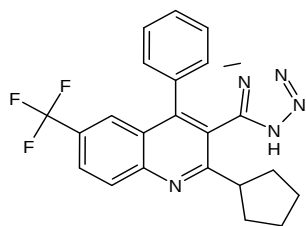
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-trifluormetil-fenil)-fenil-metanona y el 4-etil-3-oxo-
5 hexanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 101, paso A). Sólido blanco mate. EM (ESI): 369,4 (M+H)⁺.

Paso B: 2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

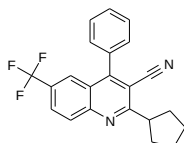


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D,
10 a partir del 2-(1-etil-propil)-4-fenil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 412,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 113: 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina



Paso A: 2-ciclopentil-4-fenil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo

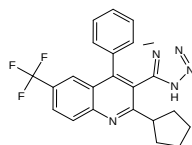


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-trifluormetil-fenil)-fenil-metanona y el 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 105, paso A). Sólido blanco. EM (ESI): 367,4 (M+H)⁺.

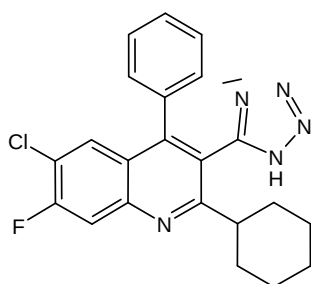
20

Paso B: 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

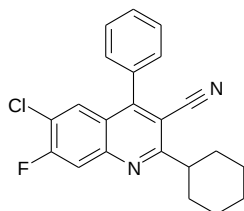


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 2-ciclopentil-4-fenil-6-tri-fluormetil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 410,5 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 114: 6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

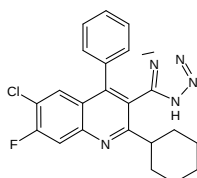


Paso A: 6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



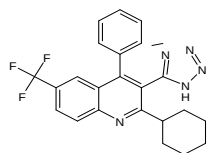
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-4-fluor-fenil)-fenil-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 105, paso D) y el 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 110, paso A). Sólido blanco mate. EM (ESI): 365,4 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

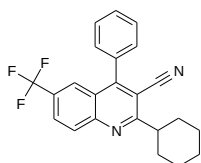


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 408,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 115: 2-ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

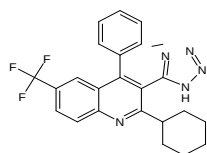


Paso A: 2-ciclohexil-4-fenil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo



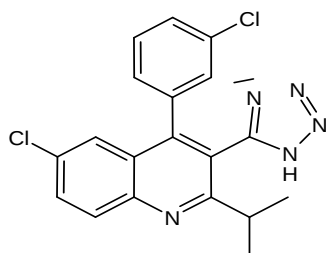
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B,
5 a partir de la (2-amino-5-trifluormetil-fenil)-fenil-metanona y el 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 110, paso A). Sólido blanco mate. EM (ESI): 381,4 (M+H)⁺.

Paso B: 2-ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

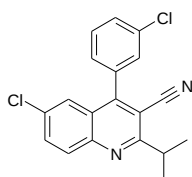


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 2-ciclohexil-4-fenil-6-tri-fluormetil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 424,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 116: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

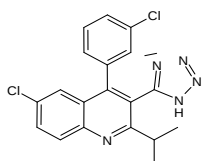


15 Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carbonitrilo



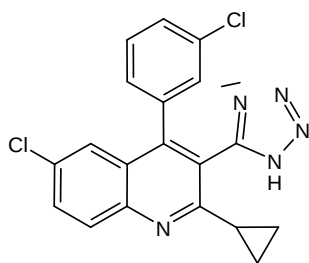
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 91, paso A) y el 4-metil-3-oxo-pentanonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 341,3 (M+H)⁺.

5 Paso B: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

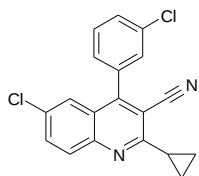


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido incoloro. EM (ESI): 384,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 117: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

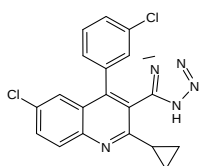


Paso A: 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carbonitrilo



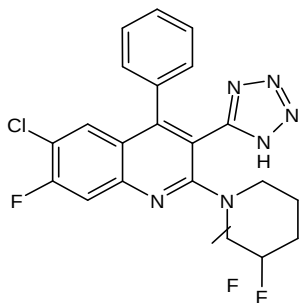
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 91, paso A) y el 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 339,3 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



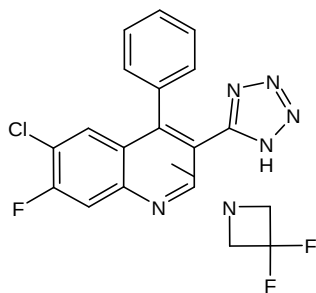
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopropil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 382,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 118: 6-cloro-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



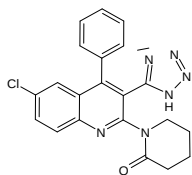
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso C, a partir de la 2,6-dicloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 107, paso B), el clorhidrato de la 3,3-difluor-piperidina y la trietilamina. Sólido blanco mate. EM (ESI): 445,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 119: 6-cloro-2-(3,3-difluorazetidín-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

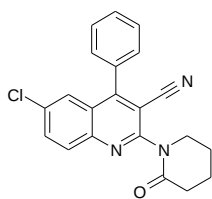


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 102, paso C, a partir de la 2,6-dicloro-7-fluor-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina (obtenida del modo descrito en el ejemplo 107, paso B), el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina y la trietilamina. Sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 417,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 120: 1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il)piperidin-2-ona

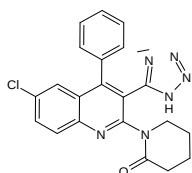


Paso A: 6-cloro-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



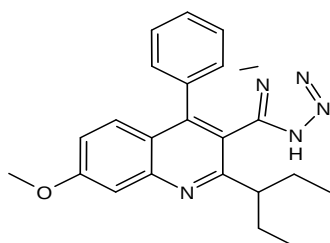
A una suspensión de hidruro sódico (31,5 mg, al 55% en aceite mineral, 0,723 mmoles) en tolueno (4 ml) se le añaden la piperidin-2-ona (133 mg, 1,34 mmoles) y después el 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) (200 mg, 0,669 mmoles) y se calienta la mezcla a 100°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae dos veces con DCM y dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se tritura el residuo restante con éter de dietilo frío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (157 mg, 62%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 362,3 (M+H)⁺.

Paso B: 1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)piperidin-2-ona

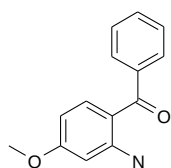


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(2-oxo-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 405,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 121: 7-metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

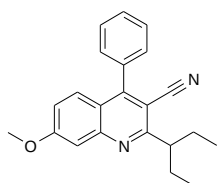


Paso A: (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona



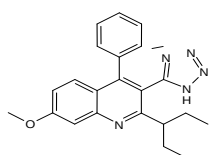
Se añade por goteo a 0°C una solución de bromuro de fenilmagnesio (6,75 ml, solución 3 M en éter de dietilo, 20,2 mmoles) en éter de dietilo (15 ml) a una solución del 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (1000 mg, 6,75 mmoles) en éter de dietilo (20 ml). Se calienta la suspensión resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade con mucho cuidado HCl 2 N (40 ml). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a 55°C durante 2 h. Se añade a 0°C NaOH 3 N (~20 ml) para ajustar el pH a 9. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/EtOAc de 85:15 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1300 mg, 85%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 228,4 (M+H)⁺.

Paso B: 2-(1-etil-propil)-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



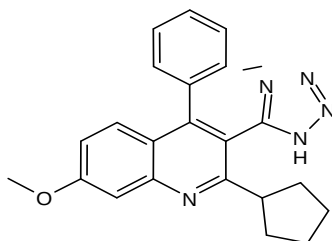
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona y el 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 101, paso A). Aceite incoloro. EM (ESI): 331,4 (M+H)⁺.

Paso C: 7-metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

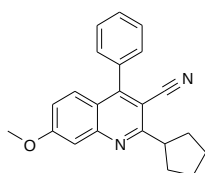


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 2-(1-etil-propil)-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 374,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 122: 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina

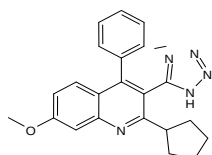


Paso A: 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 121, paso A) y el 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 105, paso A). Sólido blanco. EM (ESI): 329,4 (M+H)⁺.

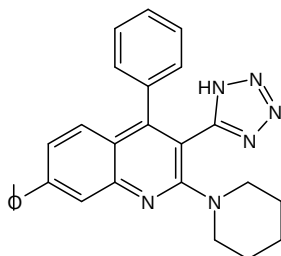
Paso B: 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina



10

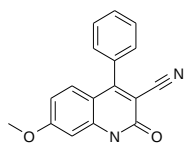
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 372,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 123: 7-metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina



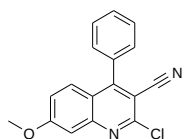
15

Paso A: 7-metoxi-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo



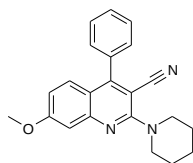
Se bombea con un caudal de $0,42 \text{ ml min}^{-1}$ (tiempo de residencia: 40 min) a través de un reactor de acero en forma de serpentín (volumen = 17 ml), calentado a 300°C , una solución de la (2-amino-4-metoxi-fenil)-fenil-metanona (400 mg, 1,76 mmoles) y el 2-cianoacetato de etilo (239 mg, 225 μl) en tolueno (6 ml), que contiene cantidades catalíticamente suficientes de piperidina (15,0 mg, 17,4 μl). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se tritura el sólido restante con una mezcla 2:1 de CH_2Cl_2 /heptano durante 3 h. Se filtra el sólido y se lava dos veces con una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 / heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (140 mg, 29%) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 277,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso B: 2-cloro-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbo-nitrilo



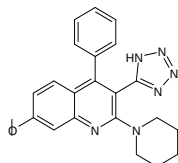
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso B, a partir del 7-metoxi-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 295,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso C: 7-metoxi-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo



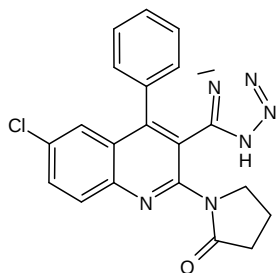
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso C, a partir del 2-cloro-7-metoxi-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo y la piperidina. Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): 344,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso D: 7-metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolona



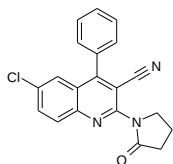
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 7-metoxi-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 387,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 124: 1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il)pirrolidin-2-ona



5

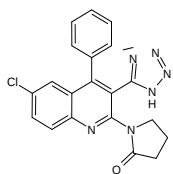
Paso A: 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120, paso A, a partir del 2,6-dicloro-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 27, paso B) y la pirrolidin-2-ona. Sólido amarillo. EM (ESI): 348,4 (M+H)⁺.

10

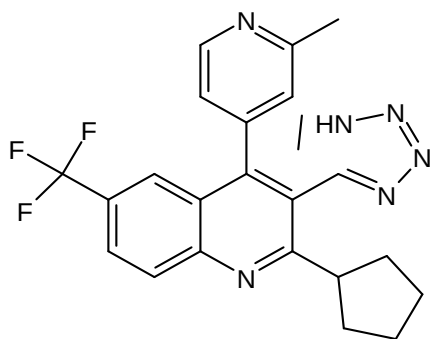
Paso B: 1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)pirrolidin-2-ona



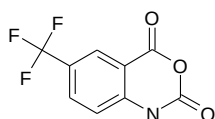
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 391,4 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 125: 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina

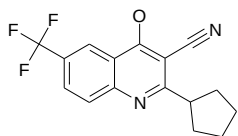


Paso A: 6-trifluormetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona



A una suspensión del ácido 2-amino-5-(trifluormetil)-benzoico (2 g, 9,75
5 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml) se le añade a 50°C la piridina (2,31 g, 2,37 ml, 29,2
mmoles) y una solución de trifosgeno (1,74 g, 5,85 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml).
Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se añade más cantidad de tri-
fosgeno (579 mg, 1,95 mmoles) y se continúa calentando a 50°C durante una noche.
Se elimina el disolvente y se añade agua. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen
10 los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran.
Se tritura el residuo restante en diclorometano durante 3 h. Se filtra el sólido y se lava
dos veces con diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,53
g, 45%) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 230,3 (M-H)⁺.

Paso B: 2-ciclopentil-4-hidroxi-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo

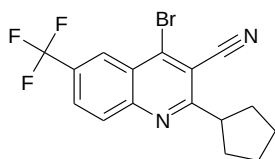


15

Se agita a temperatura ambiente durante 72 h una mezcla de la 6-
trifluormetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,5 g, 4,22 mmoles), el 3-ciclopentil-
3-oxopropanonitrilo (579 mg, 4,22 mmoles), la trietilamina (5,98 g, 8,23 ml, 59,1
mmoles) y DMF (638 µl). Se añade HCl 1 N y se extrae la mezcla reaccionante con
20 EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se
concentran. Se tritura el residuo restante en EtOAc (8 ml) durante 3 h. Se filtra el só-

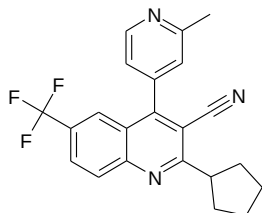
lido y se lava dos veces con EtOAc, obteniéndose el compuesto epigrafiado (421 mg, 24%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 307,5 (M+H)⁺.

Paso C: 4-bromo-2-ciclopentil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo



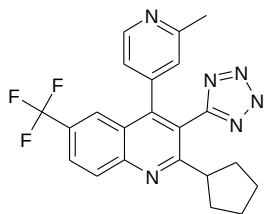
5 A una solución del 2-ciclopentil-4-hidroxi-6-trifluor-metil-quinolina-3-carbonitrilo (200 mg, 490 μ moles) en DMF (2,00 ml) se le añade por goteo a 0°C el tribromuro de fósforo (1,47 ml, 1,47 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 20 h. Se concentra la mezcla con vacío y se vierte el residuo restante sobre agua. Se extrae la mezcla con
10 EtOAc, se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido amarillo resultante por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (139 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 369,5 (M+H)⁺.

Paso D: 2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-6-tri-fluormetil-quinolina-3-
15 carbonitrilo



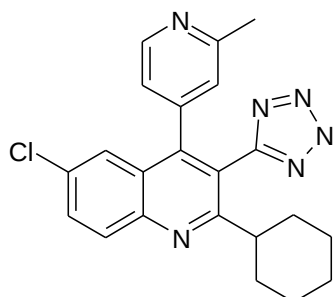
Se calienta a 90°C durante 16 h una suspensión del 4-bromo-2-ciclopentil-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo (130 mg, 352 μ moles), el 2-metilpiridina-4-boronato de pinacol (92,6 mg, 423 μ moles), el carbonato de cesio (103 mg, 317 μ moles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,7 mg, 35,2 μ moles) en DMF (5,2 ml). Se
20 vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 4:1 de n-heptano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 15%) en forma de
25 sólido blanco mate. EM (ESI): 382,6 (M+H)⁺.

Paso E: 2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolina

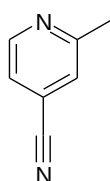


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D,
5 a partir del 2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-6-trifluormetil-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 425,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 126: 6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

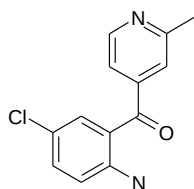


10 Paso A: 2-metil-isonicotinonitrilo



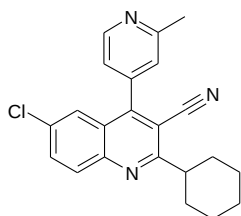
Se calienta a reflujo durante 4 h una solución del 2-cloroisonicotinonitrilo (2 g, 14,4 mmoles), el trimetilaluminio (7,94 ml, 15,9 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (367 mg, 318 μmoles) en dioxano (20,0 ml). Se vierte la mezcla reaccio-
15 nante sobre HCl 1 N y se extrae dos veces con EtOAc. Se basifica la fase acuosa con NaOH 3 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido restante por cromatografía de columna (gel de sílice, mezcla 95:5 de di-clorometano/EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (980 mg, 57%) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (CDCl₃, 300
20 MHz): 2,64 (s, 3H), 7,34 (d, J = 5,05 Hz 1H), 7,40 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1H).

Paso B: (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona



A una solución de tricloruro de boro (9,35 ml, 9,35 mmoles) en 1,1,2,2-tetracloroetano se le añade a 0°C la 4-cloroanilina (1,19 g, 9,35 mmoles) y se agita la
5 mezcla durante 30 minutos. Se le añaden sucesivamente el 2-metil-isonicotinonitrilo (920 mg, 7,79 mmoles) y el cloruro de aluminio (1,14 g, 8,57 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade HCl 2 N (20 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 30 minutos. Se basifica la mezcla con NaOH 3 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con
10 salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido restante por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano/EtOAc de 95:5 a 100:0), obteniéndose el compuesto epigrafiado (390 mg, 20%) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): 247,4 (M+H)⁺.

Paso C: 6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo

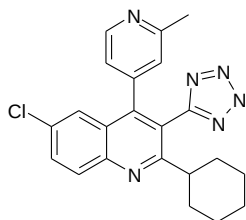


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona y el 3-ciclohexil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 110, paso A). Sólido blanco. EM (ESI): 362,5 (M+H)⁺.

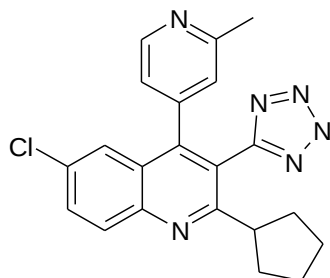
20

Paso D: 6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

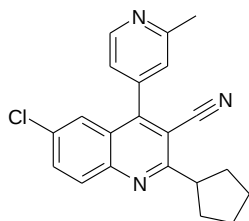


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco mate. EM (ESI): 405,5 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 127: 6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina

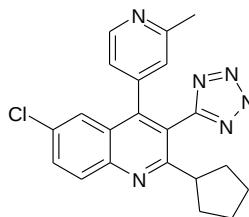


Paso A: 6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B, a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona (obtenida de modo similar al ejemplo 126, paso B) y el 3-ciclopentil-3-oxo-propionitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 105, paso A). Sólido blanco. EM (ESI): 348,4 (M+H)⁺.

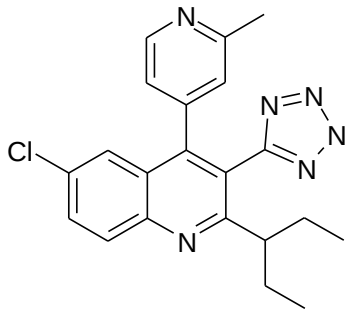
Paso B: 6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina



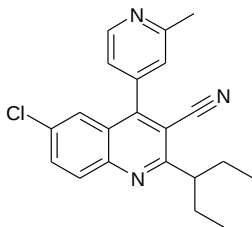
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina. Sólido blanco mate. EM (ESI): 391,5 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 128: 6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina

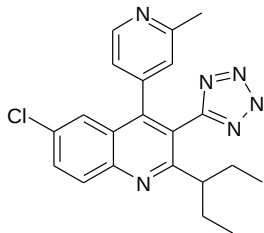


Paso A: 6-cloro-2-(1-etil-propil)-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101, paso B,
5 a partir de la (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-piridin-4-il)-metanona (obtenida de modo similar al ejemplo 126, paso B) y el 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 101, paso A). Sólido amarillo. EM (ESI): 350,5 (M+H)⁺.

Paso B: 6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 27, paso D, a partir del 6-cloro-2-(1-etil-propil)-4-(2-metil-piridin-4-il)-quinolina-3-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (ESI): 393,5 (M+H)⁺.

Ejemplo A

15 Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

	por tableta
ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg

	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

5		425 mg

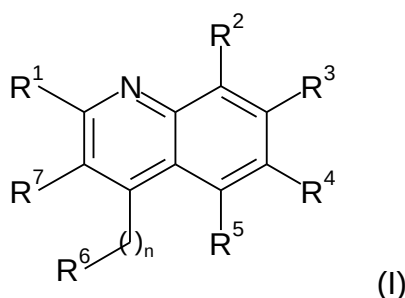
Ejemplo B

Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la siguiente composición:

		por cápsula
10	ingrediente activo	100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg
15		-----
		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 en la que:

R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, hidroxi-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxi-alquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo ni etilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes

- elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 5 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 10 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halo-cicloalcoxi, nitro, ciano, amino, aminoalquilo, amino sustituido o aminoalquilo sustituido, dichos amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 15 R^6 es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxihaloalquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- 20 R^7 es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-[1,2,3,5]oxa-tiadiazol-2-óxido-4-ilo, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, 5-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, 5-ciclo-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-alquil-sulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-
- 25 [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonil-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-
- 30

cicloalquilsulfonilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilisotiazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisotiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidro-tetrazol-5-on-1-ilo, 2H-tetrazol-5-il-carbamoílo, 2H-tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-dion-2-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-di-hidro-[1,2,4]triazol-3-on-5-sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-ciclo-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dialquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, tiazolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 5-metil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5-cicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxi-5H-furan-2-on-3-ilo, 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona-4-amino;

n es el número cero ó 1;

con la condición de que por lo menos uno de R², R³, R⁴ y R⁵ sea diferente de hidrógeno y de que estén excluidos el ácido 6-metoxi-4-fenil-2-trifluormetil-quinolina-3-carboxílico y el ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-hidroximetil-6,7-dimetoxi-quinolina-3-carboxílico;

o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heterociclo-alquilo sustituido, amino sustituido o aminocarbonilo sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno y alquilo, y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sus-

tituyentes elegidos con independencia entre alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo, con la condición de que R^1 no sea metilo ni etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 es alcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido, dicho heterocicloalquilo sustituido está sustituido por un alquilo, y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^1 es piperidinilo o metilpirrolidinilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^1 es amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos alquilos.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos alquilos.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^2 es hidrógeno o halógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R^3 es hidrógeno, alcoxi o halógeno.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^3 es hidrógeno.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o ciano.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R^4 es halógeno.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R^5 es hidrógeno.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R^6 es fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que R⁶ es piridinilo o piridinilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que R⁷ es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido-4-ilo o 4H-[1,2,4]tiadi-azol-5-on-3-ilo.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que R⁷ es -COOH, tetrazol-5-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo o 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en el que R⁷ es -COOH.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en el que R⁷ es tetrazol-5-ilo.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, elegido entre:

ácido 6-cloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-isopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 2-etoxi-6-nitro-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-etoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;

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

ácido 7-cloro-4-(2-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;

ácido 7-cloro-2-ciclopropil-4-(2-fluor-fenil)-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-metilcarbamoil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

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

ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-2-morfolin-4-il-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

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

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

- ácido 6-cloro-2-isopropoxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopentiloxi-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-2-ciclopropil-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6,8-dicloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,7-dicloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
15 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-hidroximetil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(3-trifluormetil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-ciclopentil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
25 ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-metoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6-cloro-2-dietilamino-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

- ácido 6,8-dicloro-2-(isopropil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 8-etil-4-fenil-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 2-dimetilamino-8-etil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(etil-metil-amino)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-fenil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-etil-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
15 [6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
ácido 6-ciano-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-fluor-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2,8-bis-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-8-fluor-2-metilamino-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-etil-8-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-etil-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-ciano-2-(etil-metil-amino)-8-metil-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
[6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina;
[6-cloro-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-iso-propil-metil-amina;
25 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-quinolina-3-carboxílico;
6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
ácido 6-cloro-2-isopropil-4-(2-trifluormetoxi-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-4-(3-etoxi-fenil)-2-isopropil-quinolina-3-carboxílico;
30 ácido 6,8-dicloro-2-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;

- ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(etil-metil-amino)-8-fluor-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metil-quinolina-3-carboxílico;
5-(6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona;
ácido 6-cloro-2-dietilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
5 ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-dimetilamino-4-(3-isopropil-fenil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
10 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-8-metoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dimetilamino-8-trifluor-metil-quinolina-3-carboxílico;
5-(6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tiona;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
15 ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-2-piperidin-1-il-4-(2-trifluormetil-bencil)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
20 ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(2-cloro-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-quinolina-3-carboxílico;
ácido 6-cloro-4-(3-cloro-fenil)-2-isopropoxi-quinolina-3-carboxílico;
25 [6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-dietil-amina;
[6-cloro-4-(3-isopropil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolin-2-il]-etil-metil-amina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, elegido entre:

- 30 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;

- 6-cloro-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)quinolina;
dietil-[4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-trifluormetil-quinolin-2-il]-amina;
6-cloro-2-ciclobutil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
5 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-7-fluor-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-7-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-N,N-dietil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina-2-amina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
10 6-cloro-2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)quinolina;
2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-quinolina;
6-cloro-2-ciclohexil-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
15 2-ciclohexil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-quinolina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-(3-clorofenil)-2-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
6-cloro-2-(3,3-difluorazetidín-1-il)-7-fluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
20 1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)-piperidin-2-ona;
7-metoxi-2-(pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
2-ciclopentil-7-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)quinolina;
7-metoxi-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
1-(6-cloro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolin-2-il)-pirrolidin-2-ona;
25 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)quinolina;
6-cloro-2-ciclohexil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-2-ciclopentil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;
6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, elegido entre:

ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;

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

5 ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;

6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;

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

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

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

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

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 y 20, elegido entre:

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

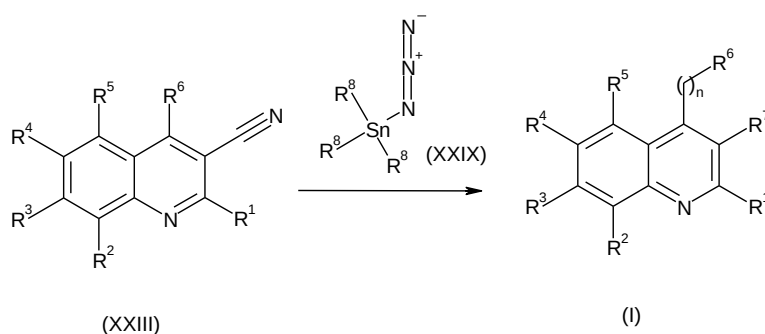
15 6-cloro-2-ciclopentil-7-fluoro-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-quinolina;

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

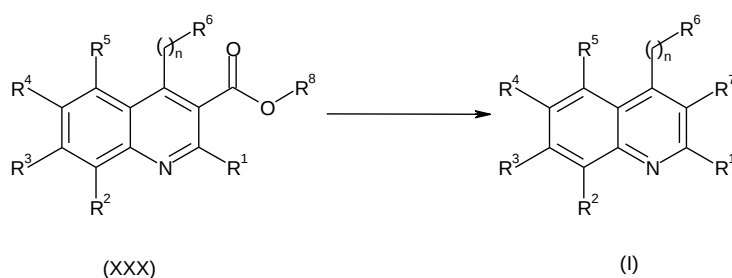
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 que consiste en la reacción de

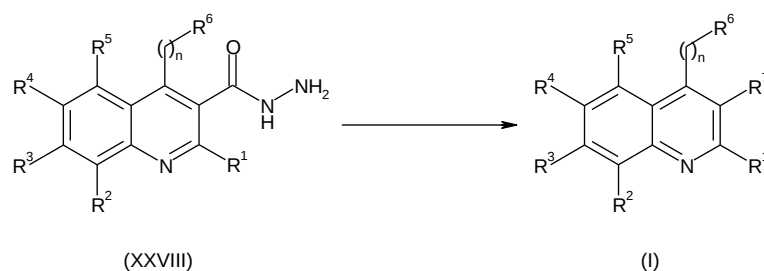
20 a) un compuesto de la fórmula (XXIII) en presencia de un compuesto de la fórmula (XXIX);



b) un compuesto de la fórmula (XXX) en presencia de base o un ácido;



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



- 5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y en las que R^8 es alquilo y R^7 es tetrazolilo en el paso a), $-\text{COOH}$ en el paso b) y 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-onilo o 3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-tionilo en el paso c).

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

- 10 25. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 y un vehículo terapéuticamente inerte.

26. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

- 15 27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

28. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de
20 la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

29. Un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22.

5 30. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, si se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 23.

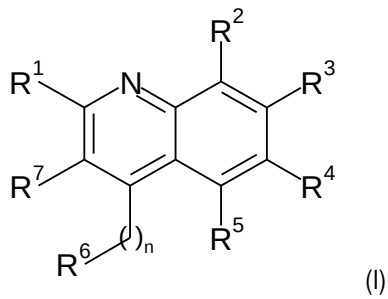
31. La invención tal como se ha descrito.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11187967.2 (32) Fecha 04-11-11 (33) País EP (51) Int Cl: C07D 215/56 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): CECCARELLI, Simona M.; CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; KUHN, Bernd; NEIDHART, Werner; OBST SANDER, Ulrike y RUDOLPH, Markus. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29-10-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/071398 (87) Publicación internacional Fecha: 10-05-13 No. publicación: WO 2013/064465 A1	
(54) Título: “NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general (I)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen estos compuestos y métodos de utilización de estos compuestos.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos heterocíclicos inhibidores duales de las FABP 4/5, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades como la lipodistrofia, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, entre otras.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

4.9.13 PCT
SCA el. GB löschen

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/071398

International filing date (day/month/year)
29.10.2012

Priority date (day/month/year)
04.11.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D215/56 C07D401/04 C07D401/14 C07D413/04 A61K31/47 A61K31/4709 A61P3/10 A61P35/00

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Beligny, Samuel

Telephone No. +49 89 2399-4029



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/071398

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4, 5, 14, 18-22, 26-29</u>
	No: Claims	<u>1-3, 6-13, 15-17, 23-25, 30, 31</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>19-22</u>
	No: Claims	<u>1-18, 23-31</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-31</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/071398

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 DATABASE CAPLUS, [Online] 1 January 1986 (1986-01-01),
NEELIMA BHAT ET AL: "Possible pregnancy interceptive agents.
Syntheses of 6,7-dimethoxy-2,3,4-trisubstituted-quinolines and 3-
cyano-6,7-dimethoxy-2,4-disubstituted-1,4-dihydroquinolines",
XP002519797,
retrieved from CAPLUS
Database accession no. 1987-196231
- D2 EP 0 421 456 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 10 April
1991 (1991-04-10)
- D3 EP 0 585 913 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA
CHEMICAL INDUSTRIES LTD [CH]) 9 March 1994 (1994-03-09)
- D4 MIZUNO M ET AL: "Syntheses of metabolites of ethyl 4-(3,4-
dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)quinoline-3-
carboxylate (TAK-603)",
TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,
NL,
vol. 62, no. 37, 11 September 2006 (2006-09-11), pages 8707-8714,
XP025002611,
ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2006.06.110
[retrieved on 2006-09-11]
- D5 PRAVIN R. LIKHAR ET AL: "Synthesis of highly substituted 2-
perfluoroalkyl quinolines by electrophilic iodocyclization of perfluoroalkyl
propargyl imines/amines",
ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY,
vol. 7, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), page 85, XP055045553,
ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/b815398a
- D6 WO 2004/063156 A1 (BIOVITRUM AB [SE]; BARF TJEERD [SE];
HAMMER KRISTIN [SE]; LUTHMAN MARG) 29 July 2004 (2004-07-29)
- D7 US 2011/237575 A1 (SHIPPS JR GERALD W [US] ET AL) 29 September
2011 (2011-09-29)

Novelty

1.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 6-13, 15-17, 23-25, 30, 31 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 discloses 2,6,7-trimethoxy-4-phenyl-3-quinolinecarboxylic acid novelty destroying to the subject-matter of claims 1-3, 6-8, 12, 13, 15-17, 24, 25, 31.

D2 discloses three compounds novelty destroying to the subject-matter of claims 1-3, 6-13, 15-17, 23-25, 30, 31 (see p. 25-28, Reference Examples 15, 17, and 26).

D3 discloses one compound novelty destroying to the subject-matter of claims 1-3, 6, 7, 10, 12, 13, 15-17, 23-25, 30, 31 (see p. 116, Reference Example 1).

None of D1-D3 mention that the compounds therein are fatty-acid binding protein (FABP) 4 and/or 5 inhibitors.

The compounds claimed in D2 and D3 are useful in the treatment of atherosclerosis. Nevertheless, the compounds of D2 and D3 falling in the formula (I) of the present application are Reference Examples for which no activity is given.

1.2 D4 and D5 disclose the two compounds excluded from the scope of the present application by means of provisos (see D4, p. 8710, compound 27; and D5, p. 89, compound 12). The compound of D4 is an intermediate, and the compound of D5 has antimalarial activity.

1.3 Documents D6 and D7 disclose FABP 4/5 inhibitors (see D6, claims 1, 12, and 16; and D7, claim 1).

The compounds of the present application differ from the compounds of D6 and D7 mainly in that they have a quinoline core rather than an indoline core fused to a 5-7 membered ring (D6) or rather than a triazolopyrimidone core (D7).

The subject-matter of claims 4, 5, 14, 18-22, 26-29 is thus considered to be new.

Inventive Step (claims 4, 5, 14, 18-22, 26-29)

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 4, 5, 14, and 18 does not involve an inventive step.

D6 and D7 are equally regarded as representing the closest prior art to the subject-matter of claim of the present application.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further FABP 4/5 inhibitors.

The solution proposed in claims 4, 5, 14, and 18 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

even though it is acknowledged that the exemplified compounds of the present application have the desired activity as shown on p. 46-49, and that the prior art does not suggest that said compounds could have said activity, it is considered that the present breadth of meanings claimed cannot be viewed as a reasonable generalisation of the specific embodiments disclosed, which show limited structural variation. Indeed, only compounds wherein R^7 is -COOH, tetrazol-5-yl, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on-5-yl, or 3H-[1,3,4]oxadiazole-2-thion-5-yl have been exemplified. The definition of the R^2 to R^5 substituents is also considered to be too broad. The same standards must be used when judging whether an activity can be expected based on the state of the art and whether it is credible that all members of a certain group of chemical compounds solve a particular technical problem.

If the Applicant is implying that minor structural modifications are in themselves non-obvious, then, by the same token, it is not credible that all the compounds falling within the scope of Formula (I) as given in claim 1 have the desired activity.

The technical problem needs therefore to be reformulated and can only be seen as the provision of further compounds. Problem for which no inventive step can be acknowledged.

For the same reasons the subject-matter of claims 26-29 is also not considered to be inventive.

2.2 On the other hand, the subject-matter of claims 19-22 concerning the exemplified compounds is considered to be inventive.

2.3 Claims 26, 28, and 29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Industrial Applicability

3. The subject-matter of claims 1-30 can find industrial applicability in the field of pharmacy, thus meets the requirements of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

4. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D7 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5.1 Claim 31 relies on references to the description in respect to all their technical features (a so-called omnibus claim) and does not meet the requirements of Article 6 and Rule 6.2(a) PCT.

5.2 The point of attachment of the following R⁷ substituents in claim 1: 2H-tetrazole-5-carbonyl, 2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on-5-sulfanyl, 4H-[1,2,4]triazole-3-sulfanyl, 4H-[1,2,4]triazole-3-sulfinyl, 4H-[1,2,4]triazole-3-sulfonyl, 3-hydroxy-cyclobut-3-ene-1,2-dion-4-amino is not clear, and renders the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.

5.3 There is a typographical mistake in the definition of one the R⁷ substituent in claim 1. The substituent concerned is [1,2,4]oxadiazolidine-3,5-dion-2-y.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

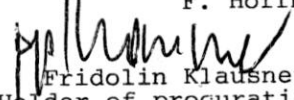
Dado y firmado

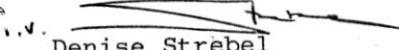
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Procl.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

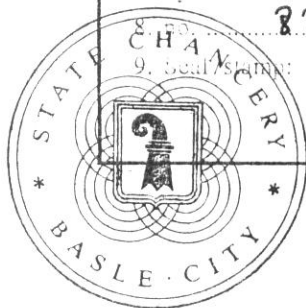
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/071398

(22) International Filing Date:

29 October 2012 (29.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11187967.2 4 November 2011 (04.11.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **CECCARELLI, Simona M.** [IT/CH]; Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel (CH). **CONTE, Aurelia** [GB/CN]; Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road, Pudong New District, Shanghai 200127 (CN). **KUEHNE, Holger** [DE/DE]; Albert-Richter-Strasse 2, 79540 Loerrach (DE). **KUHN, Bernd** [CH/CH]; Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL (CH). **NEIDHART, Werner** [DE/FR]; 9, rue du Steinler, F-68220 Hagenthal-le-Bas (FR). **OBST SANDER, Ulrike** [DE/CH]; Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach BL (CH).

RUDOLPH, Markus [DE/CH]; Loewenbergstrasse 24, CH-4059 Basel (CH).

(74) Agent: **SALUD, Carlos**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

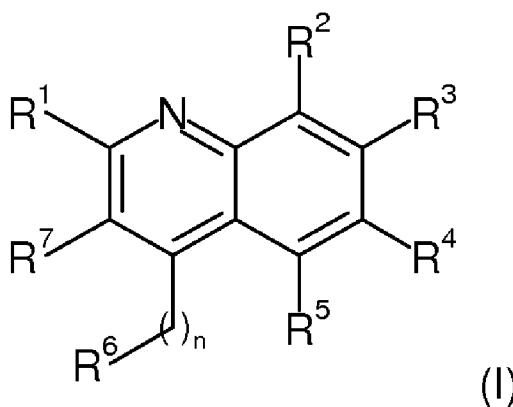
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NEW ARYL-QUINOLINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention provides novel compounds having the general formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and n are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30688 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/071398	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29/10/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 04/11/2011
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D215/56 C07D401/04 A61K31/4709 A61P3/10	C07D401/14 C07D413/04 A61P35/00 A61K31/47
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS, [Online] 1 January 1986 (1986-01-01), NEELIMA BHAT ET AL: "Possible pregnancy interceptive agents. Syntheses of 6,7-dimethoxy-2,3,4-trisubstituted-quinoli nes and 3-cyano-6,7-dimethoxy-2,4-disubstituted-1, 4-dihydroquinolines", XP002519797, retrieved from CAPLUS Database accession no. 1987-196231 2,6,7-trimethoxy-4-phenyl-3-quinolinecarbo xylic acid ----- -/--	1-3,6-8, 12,13, 15-17, 24,25,31
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 November 2012		03/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/071398

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 421 456 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 10 April 1991 (1991-04-10) reference Example 15, 17, and 26; pages 25-28 -----	1-3, 6-13, 15-17, 23-25, 30,31
X	EP 0 585 913 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [CH]) 9 March 1994 (1994-03-09) Reference Example 1; page 116 -----	1-3,6,7, 10,12, 13, 15-17, 23-25, 30,31
A	MIZUNO M ET AL: "Syntheses of metabolites of ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)quinoline-3-carboxylate (TAK-603)", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 62, no. 37, 11 September 2006 (2006-09-11), pages 8707-8714, XP025002611, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2006.06.110 [retrieved on 2006-09-11] page 8710; compound 27 -----	1-31
A	PRAVIN R. LIKHAR ET AL: "Synthesis of highly substituted 2-perfluoroalkyl quinolines by electrophilic iodocyclization of perfluoroalkyl propargyl imines/amines", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 7, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), page 85, XP055045553, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/b815398a page 89; compound 12 -----	1-31
X	WO 2004/063156 A1 (BIOVITRUM AB [SE]; BARF TJEERD [SE]; HAMMER KRISTIN [SE]; LUTTMAN MARG) 29 July 2004 (2004-07-29) claims 1, 12, 16 -----	1-18, 23-31
X	US 2011/237575 A1 (SHIPPS JR GERALD W [US] ET AL) 29 September 2011 (2011-09-29) page 1, paragraph [0001]; claim 1 -----	1-18, 23-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

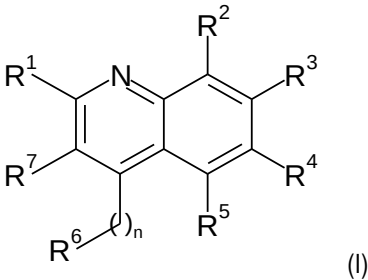
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/071398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0421456	A2	10-04-1991	AT 116301 T 15-01-1995
		AU 629048 B2 24-09-1992	
		AU 6370790 A 11-04-1991	
		CA 2026890 A1 07-04-1991	
		CN 1050715 A 17-04-1991	
		DE 69015541 D1 09-02-1995	
		DE 69015541 T2 01-06-1995	
		EP 0421456 A2 10-04-1991	
		IE 903454 A1 10-04-1991	
		IL 95839 A 15-03-1995	
		JP 3223254 A 02-10-1991	
		NO 904300 A 08-04-1991	
		NZ 235582 A 26-03-1992	
		PT 95515 A 14-08-1991	
		RU 2001910 C1 30-10-1993	
		US 5223513 A 29-06-1993	
EP 0585913	A2	09-03-1994	AT 161530 T 15-01-1998
		AU 667739 B2 04-04-1996	
		AU 4613293 A 10-03-1994	
		CA 2105518 A1 05-03-1994	
		CN 1090274 A 03-08-1994	
		DE 69315920 D1 05-02-1998	
		DE 69315920 T2 10-06-1998	
		EP 0585913 A2 09-03-1994	
		FI 933857 A 17-05-1994	
		NO 933133 A 07-03-1994	
		NZ 248583 A 27-04-1995	
		US 5482967 A 09-01-1996	
		US 5700810 A 23-12-1997	
WO 2004063156	A1	29-07-2004	NONE
US 2011237575	A1	29-09-2011	AR 074319 A1 05-01-2011
		AU 2009314299 A1 20-05-2010	
		CA 2743299 A1 20-05-2010	
		EP 2358716 A1 24-08-2011	
		JP 2012508692 A 12-04-2012	
		TW 201030005 A 16-08-2010	
		US 2011237575 A1 29-09-2011	
		WO 2010056631 A1 20-05-2010	

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 31-03-14	
(51) Clasificación Internacional: C07D 215/56			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): CECCARELLI, Simona M.; CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; KUHN, Bernd; NEIDHART, Werner; OBST SANDER, Ulrike y RUDOLPH, Markus.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11187967.2	04-11-11	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 10-05-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 29-10-12		No. Publicación: WO 2013/064465 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/071398			

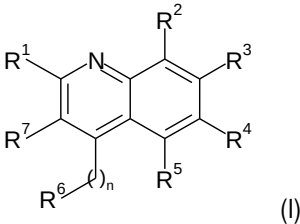


(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA.

(57) Resumen:

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general (I)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen estos compuestos y métodos de utilización de estos compuestos.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos heterocíclicos inhibidores duales de las FABP 4/5, útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades como la lipodistrofia, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, la aterosclerosis, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, entre otras.

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 31-03-14	
(51) Clasificación Internacional: C07D 215/56			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): CECCARELLI, Simona M.; CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; KUHN, Bernd; NEIDHART, Werner; OBST SANDER, Ulrike y RUDOLPH, Markus.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11187967.2	04-11-11	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-05-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 29-10-12		No. publicación: WO 2013/064465 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/071398			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE ARIL-QUINOLINA.			