



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 975**

51 Int. Cl.:
C07D 215/227 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99960636 .1**

86 Fecha de presentación : **01.12.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1133474**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2001**

54 Título: **Derivados 3-sustituídos de 4-arilquinolin-2-ona como moduladores de los canales de potasio.**

30 Prioridad: **04.12.1998 US 111079 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Hewawasam, Piyasena y**
Starrett, John, E., Jr.

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 281 975 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados 3-sustituidos de 4-arilquinolin-2-ona como moduladores de los canales de potasio.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a nuevos derivados de 4-arilquinolin-2-ona sustituidos en 3 que son moduladores de los canales de potasio activados por calcio de alta conductancia (BK), y por lo tanto son útiles en la protección de células y enfermedades neuronales que surgen de la disfunción de la polarización y conductancia de la membrana celular. La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento con los nuevos derivados de quinolin-2-ona sustituidos y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 Los canales de potasio tienen una función clave en la regulación del potencial de la membrana celular y la modulación de la excitabilidad celular. Los canales de potasio están regulados en gran medida por el voltaje, metabolismo celular, calcio y procesos mediados por receptores. [Cook, N. S., *Trends in Pharmacol. Sciences* (1988), 9, 21; y Quast, U. y col. *Trends in Pharmacol. Sciences* (1989), 10, 431]. Los canales de potasio activados por calcio (K_{Ca}) son un grupo variado de canales iónicos que comparten una dependencia de los iones de calcio intracelular para su actividad. La actividad de los canales de K_{Ca} es regulada por la $[Ca^{2+}]$ intracelular, el potencial de membrana y la fosforilación. Basándose en las conductancias de un solo canal en soluciones de K^+ simétricas, los canales de K_{Ca} se dividen en tres subclases: alta conductancia (BK) > 150 pS; conductancia intermedia 50-150 pS; conductancia baja < 50 pS. Los canales de potasio activados por calcio de alta conductancia (Maxi-K o BK) están presentes en muchas células excitables incluidas las neuronas, células cardíacas y diferentes tipos de células del músculo liso. [Singer, J. y col. *Pflugers Archiv.* (1987) 408, 98; Baro, I., y col., *Pflugers Archiv.* (1989) 414 (Suppl. 1), S168; y Ahmed, F. y col. *Br. J. Pharmacol.* (1984) 83, 227].

Los iones de potasio tienen una función dominante en el control del potencial de membrana en reposo en la mayoría de las células excitables y mantienen el voltaje de transmembrana cerca del potencial de equilibrio del K^+ (E_K) de aproximadamente -90 mV. Se ha mostrado que la apertura de los canales de potasio desplaza el potencial de membrana de la célula hacia el potencial de membrana de potasio de equilibrio (E_K), que da como resultado la hiperpolarización de la célula. [Cook, N. S., *Trends in Pharmacol. Sciences* (1988), 9, 21]. Las células hiperpolarizadas muestran una respuesta menor a los estímulos de despolarización potencialmente dañinos. Los canales BK que son regulados tanto por el voltaje como por el Ca^{2+} intracelular actúan para limitar la despolarización y la entrada de calcio y pueden ser particularmente eficaces en el bloqueo de los estímulos dañinos. Por lo tanto, la hiperpolarización celular por la apertura de los canales BK puede dar como resultado la protección de las células neuronales.

Se ha descrito una variedad de compuestos sintéticos y naturales con actividad de apertura de BK. La pirona de la avena extraída de la avena común, *Avena sativa*, se ha identificado como un agente de apertura del canal BK que usa la técnica de la bicapa lipídica [solicitud de patente internacional WO 93/08800, publicada el 13 de mayo, 1993]. El 6-bromo-8-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonitrilo (SCA-40) se ha descrito como un agente de apertura del canal BK con experimentos electrofisiológicos muy limitados [Laurent, F. y col., *Br. J. Pharmacol.* (1993) 108, 622-626]. Se ha encontrado que el flavonoide fletina aumenta la probabilidad de apertura de los canales de potasio activados por Ca^{2+} en fibras nerviosas mielinizadas de *Xenopus laevis* usando parches exterior-fuera [Koh, D-S., y col., *Neuroscience Lett.* (1994) 165, 167-170].

En la solicitud de patente europea EP-477.819 publicada el 4 de enero, 1992 y correspondiente a la patente de EE.UU. n° 5.200.422, presentada el 6 de abril, 1993 de Olesen, y col., se describieron una serie de derivados de bencimidazol como agentes de apertura de canales BK usando experimentos de un solo canal y de pinzamiento zonal de membrana en la configuración de célula completa en células del músculo liso aórtico. Describen más trabajos Olesen, y col., en *European J. Pharmacol.*, 251,53-59 (1994).

Se han descrito una serie de oxindoles sustituidos como agentes de apertura de los canales BK por P. Hewawasam y col., en la patente de EE.UU. n° 5.565.483, presentada el 15 de octubre, 1996.

Sit y col., en la solicitud de patente internacional WO 98/23273, publicada el 4 de junio, 1998, y correspondiente a la patente de EE.UU. n° 5.892.045, presentada el 6 de abril, 1999, describen una serie de derivados de 4-aril-3-hidroxiquinolin-2-ona, mientras que Hewawasam, y col., en la solicitud de patente internacional WO 99/09983, publicada el 4 de marzo, 1999, describen una serie de derivados de 4-aril-3-aminoquinolin-2-ona que son agentes de apertura de los canales BK y útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la actividad de apertura de los canales de potasio.

E. S. Hamanaka en la patente de EE.UU. n° 5.565.472, presentada el 15 de octubre, 1996, describe una serie de derivados de 4-aril-3-(heteroarilureido)-1,2-dihidro-2-oxo-quinolina que son inhibidores de la acil-coenzima A; colesterol-aciltransferasa y son útiles como agentes hipolipidémicos y antiaterosclerosis.

ES 2 281 975 T3

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que modularán los canales de potasio, en particular los canales de potasio activados por calcio de alta conductancia (BK) que serán útiles en enfermedades que surgen de la disfunción de la polarización y conductancia de la membrana celular.

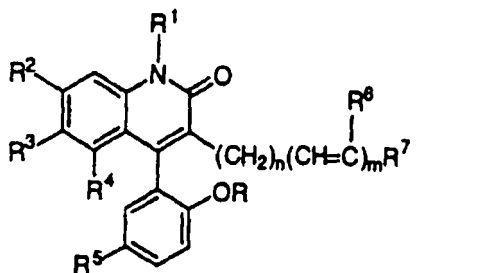
5 Resumen de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de 4-arylquinolin-2-ona sustituidos en 3 que tienen la fórmula general

10

15

20



25

en la que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen a continuación, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable y no tóxica, que son agentes de apertura de los canales de K⁺ activados por calcio de alta conductancia también conocidos como canales Maxi-K o BK. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados de quinolin-2-ona y el procedimiento de tratamiento de trastornos sensibles a la actividad de apertura de los canales de potasio, tales como isquemia, infarto cerebral, convulsiones, epilepsia, asma, síndrome del intestino irritable, migraña, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, disfunción sexual e incontinencia urinaria.

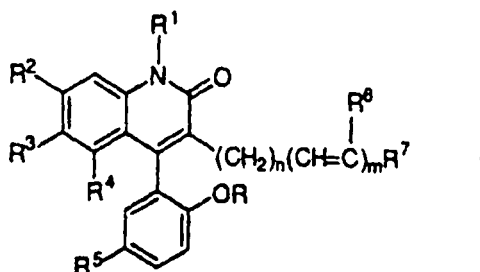
30 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de 4-arylquinolin-2-ona sustituidos en 3 que son potentes agentes de apertura de los canales de K⁺ activados por calcio de alta conductancia (canales BK) y que tienen la fórmula

35

40

45



en la que

50

R y R¹ son cada uno de forma independiente hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, con la condición de que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

55

R⁵ es bromo, cloro o nitro;

R⁶ es hidrógeno o flúor;

60

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero 0 ó 1; y

R⁷ es CH₃, -CRR¹OH, -CHO, -C=NOH, -COCH₃ o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo;

65

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

ES 2 281 975 T3

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o alivio de trastornos asociados con los canales BK, tales como isquemia, infarto cerebral, convulsiones, epilepsia, asma, síndrome del intestino irritable, migraña, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, disfunción sexual, incontinencia urinaria y en especial disfunción eréctil masculina, que comprende administrar junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable no tóxica” tal como se usa en este documento y en las reivindicaciones se pretende que incluya las sales de adición de base no tóxicas con bases inorgánicas. Bases inorgánicas adecuadas tales como bases de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen cationes metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Salvo que se especifique lo contrario, el término “halógeno” tal como se usa en este documento y en las reivindicaciones se pretende que incluya el bromo, cloro, yodo y flúor, mientras que el término “haluro” se pretende que incluya el anión bromuro, cloruro y yoduro.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas incluyendo formas hidratadas tales como monohidrato, dihidrato, hemihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares. Los productos pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, los productos pueden simplemente retener disolvente accidentalmente o pueden ser una mezcla de solvato más algo de disolvente accidental. Los expertos en la materia apreciarán que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén englobadas dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de Fórmula I pueden existir en dos formas tautómeras. Los expertos en la materia observarán que cuando R¹ es hidrógeno en el átomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono carbonílico, el anillo de quinolina puede existir en una forma de enol. Se pretende que ambos tautómeros enólicos de los compuestos de Fórmula I estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

En el procedimiento de la presente invención, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un significativo beneficio en el paciente, es decir, curar las afecciones agudas, caracterizados por los agentes de apertura de canales de K⁺ activados por calcio de alta conductancia o aumento de la velocidad de curación de dichas afecciones. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a este ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, se administren combinados, de forma seriada o simultánea. Los términos “trata, tratar, tratamiento” tal como se usa en este documento y en las reivindicaciones significa prevenir o mejorar enfermedades, daños tisulares y/o síntomas asociados con la disfunción de la polarización y conductancia de la membrana celular.

Los compuestos preferidos para usar en el procedimiento de esta invención, incluyen los compuestos de Fórmula I listados a continuación:

- 40 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído;
- 45 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxipropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 50 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxipropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 55 (E)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- (Z)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 60 (E)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- (Z)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxietil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 65 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
- 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

ES 2 281 975 T3

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

5 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

10 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-dihidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[(4-hidroxifenil)-metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

15 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-acetamidofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

20 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-metil-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3-buten-2-ona;

25 oxima del 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído;

oxima del 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído; y

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona.

30

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por diferentes procedimientos tales como los ilustrados en este documento en los ejemplos y en los esquemas de reacción descritos en las realizaciones específicas y variaciones de los mismos que serán evidentes para los expertos en la materia.

35 Los siguientes esquemas de reacción 1-11 ilustran procedimientos generales representativos para preparar los productos intermedios y procedimientos para preparar los productos de acuerdo con esta invención. También será evidente para los expertos en la materia que la sustitución adecuada tanto de los materiales como de los procedimientos descritos en este documento producirán los ejemplos ilustrados a continuación y están englobados por el alcance de esta invención.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

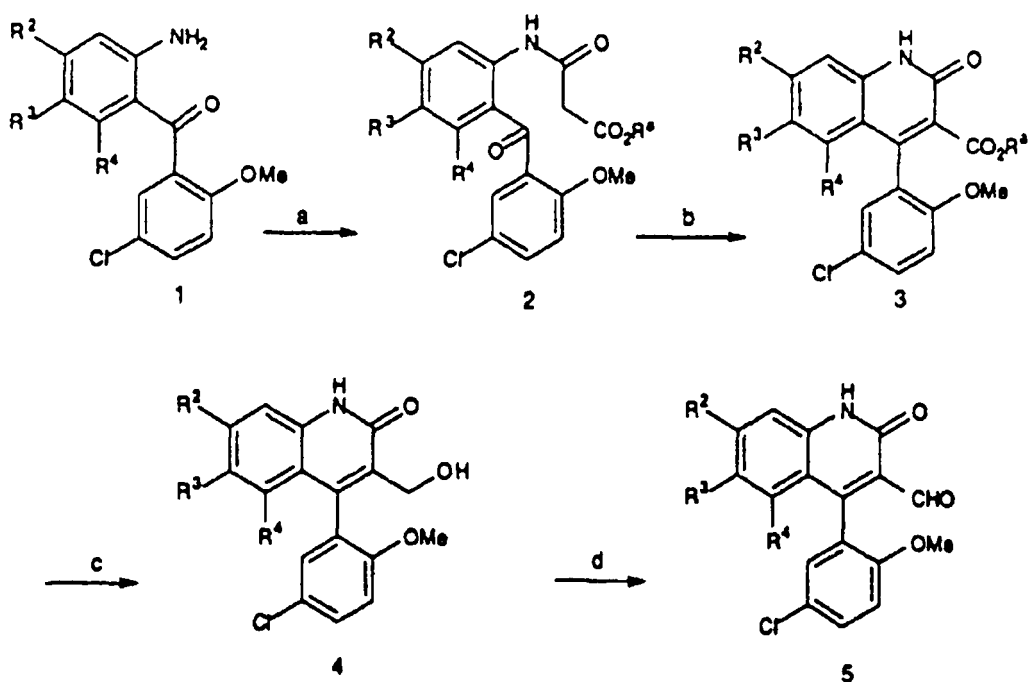
50

55

60

65

Esquema de reacción 1



(a) $\text{ClC(O)CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, piridina, CH_2Cl_2 , 0 C a t.a.

(b) KO^tBu , THF, reflujo

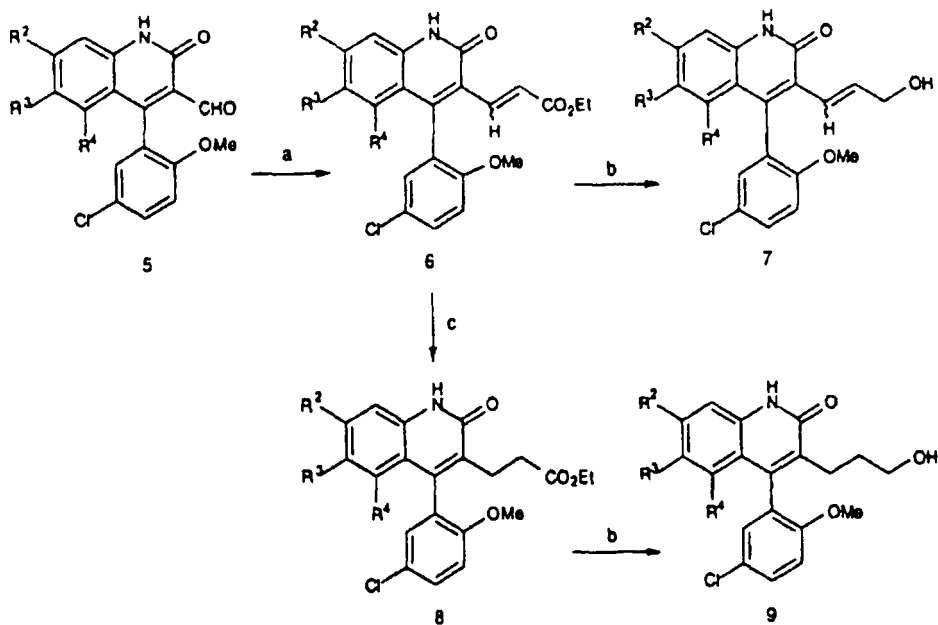
(c) Dibal-H, THF-hexanos, -78°C a t.a.

(d) MnO_2 , CH_2Cl_2

La preparación de 2(1H)-quinolinonas de las Fórmulas 4 y 5 se ilustra en el esquema de reacción 1. La acilación del compuesto de Fórmula 1 con un cloruro de ácido como se muestra en el esquema de reacción proporcionaba la amida de Fórmula 2 en la que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} que se puede ciclar y deshidratar a la quinolinona de Fórmula 3 por tratamiento con una base tal como terc-butóxido potásico en un disolvente orgánico inerte. La exposición del éster de Fórmula 3 a un agente de reducción tal como hidruro de diisobutilaluminio da el alcohol primario de Fórmula 4, que después se puede oxidar ventajosamente con un oxidante tal como dióxido de manganeso para dar el aldehído deseado de Fórmula 5.

ES 2 281 975 T3

Esquema de reacción 2



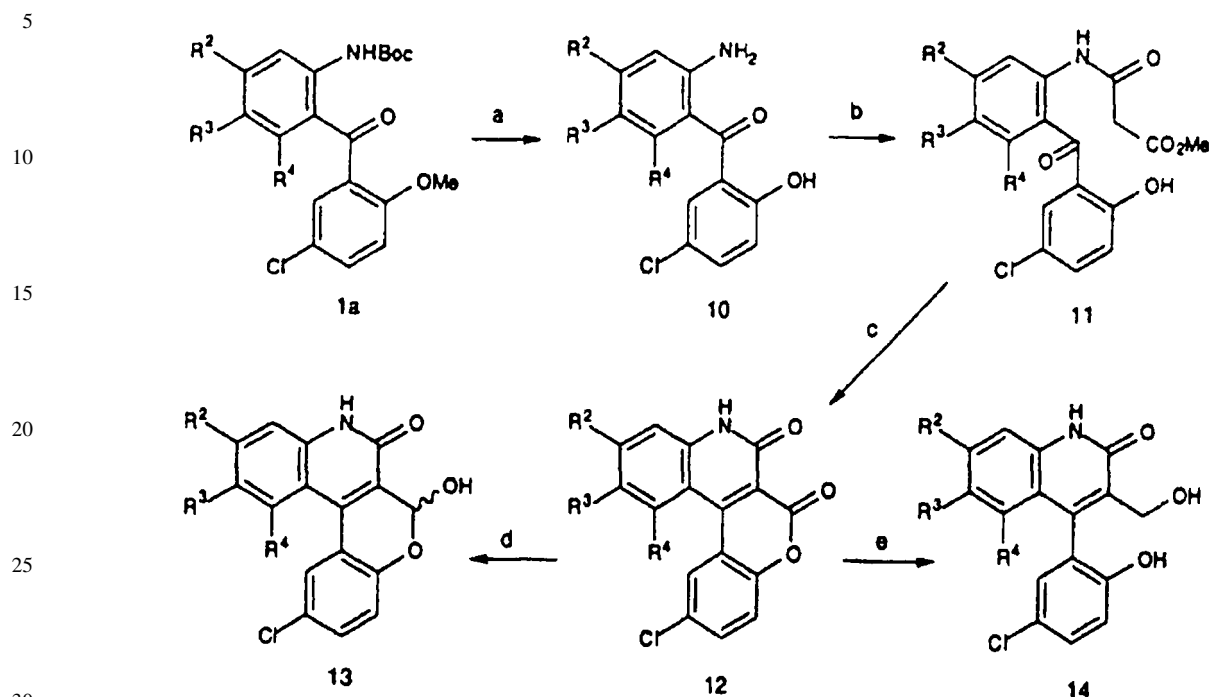
(a) EtOC(O)CH₂P(O)(OEt)₂, NaH, DMF

(b) Dibal-H, THF, -78°C

(c) PtO₂, EtOH-HCl, H₂ (60 psi)

Como se ilustra en el esquema de reacción 2, la homologación del aldehído de Fórmula 5 se puede lograr fácilmente con un reactivo de fosfonato para producir el éster insaturado de Fórmula 6 en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z) que después se puede separar usando cromatografía en columna. La reducción del éster de Fórmula 6 se puede llevar a cabo con un agente de reducción tal como hidruro de diisobutilaluminio para dar el correspondiente alcohol alílico de Fórmula 7. Alternativamente, cuando se desea preparar el compuesto de Fórmula 9, el éster de Fórmula 6 se reduce selectivamente en condiciones de hidrogenación para reducir el doble enlace y proporcionar el éster saturado de Fórmula 8. El tratamiento del éster de Fórmula 8, en condiciones similares a la reducción del éster de Fórmula 6 dará el correspondiente alcohol de Fórmula 9.

Esquema de reacción 3



(a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 a 0°C

(b) $\text{ClC(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, piridina, CH_2Cl_2

(c) KO^tBu , THF, reflujo

(d) Dibal-H, THF, -78°C

(e) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C

45 En el esquema de reacción 3, los grupos butiloxicarbonilo (BOC) y metilo se pueden eliminar simultáneamente por tratamiento del compuesto de Fórmula 1a con tribromuro de boro (BBr_3) para dar la anilina de Fórmula 10. La acilación de la anilina de Fórmula 10 daba la correspondiente amida de Fórmula 11, que cicla fácilmente y se deshidrata en condiciones básicas con terc-butóxido potásico para proporcionar la lactona de Fórmula 12. La reducción parcial de la lactona con hidruro de diisobutilaluminio en THF produjo el lactol intermedio de Fórmula 13. Alternativamente, se ha encontrado que cambiando los disolventes de THF a cloruro de metileno, la lactona de Fórmula 12 se puede reducir con hidruro de diisobutilaluminio para proporcionar el alcohol deseado de Fórmula 14.

50

55

60

65

ES 2 281 975 T3

Esquema de reacción 4

5

10

15

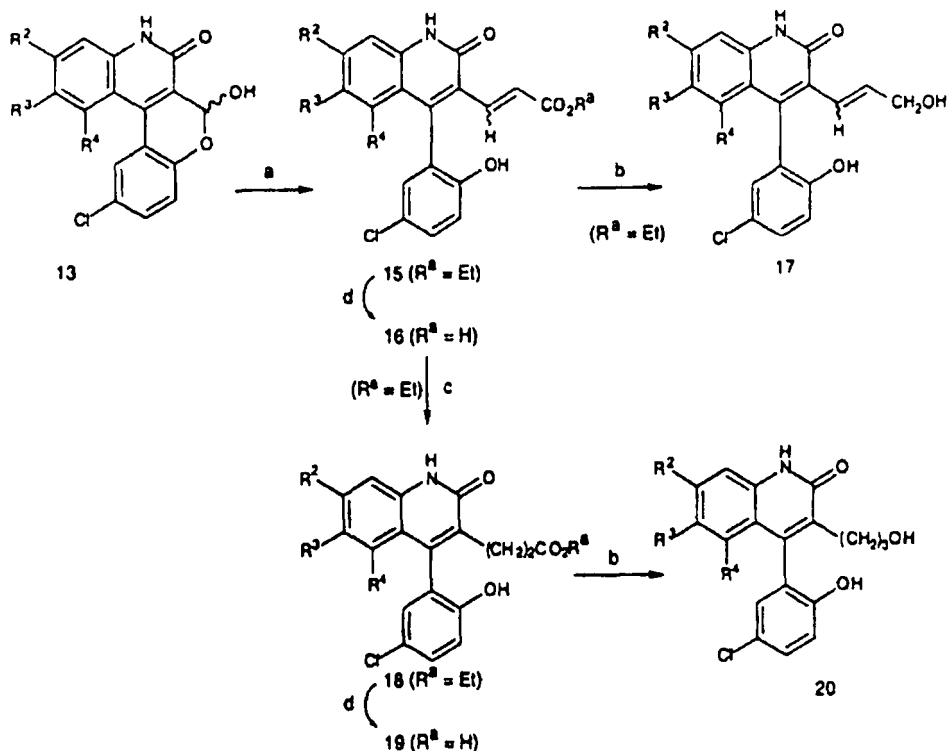
20

25

30

35

40



(a) EtOC(O)CH₂P(O)(OR^a)₂, NaH, DMF

(b) Dibal-H, THF-hexanos, -78°C a T.a.

(c) PtO₂, EtOH-HCl, H₂ (4,2 kg/cm²)

(d) NaOH, EtOH, t.a.

45

Cuando se desea preparar los compuestos de Fórmulas 17 y 20, el lactol intermedio de Fórmula 13 se puede tratar como se muestra en el esquema de reacción 4 con un reactivo de fosfonato para dar el éster insaturado de Fórmula 15, y después si se desea, se puede saponificar para producir el ácido insaturado de Fórmula 16. La reducción del éster de Fórmula 15 con hidruro de aluminio da el correspondiente alcohol insaturado de Fórmula 17. Alternativamente, la hidrogenación del doble enlace del compuesto de Fórmula 15 da el éster de Fórmula 18, que se puede saponificar para producir el ácido de Fórmula 19 o reducir con hidruro de aluminio para dar el alcohol deseado de Fórmula 20.

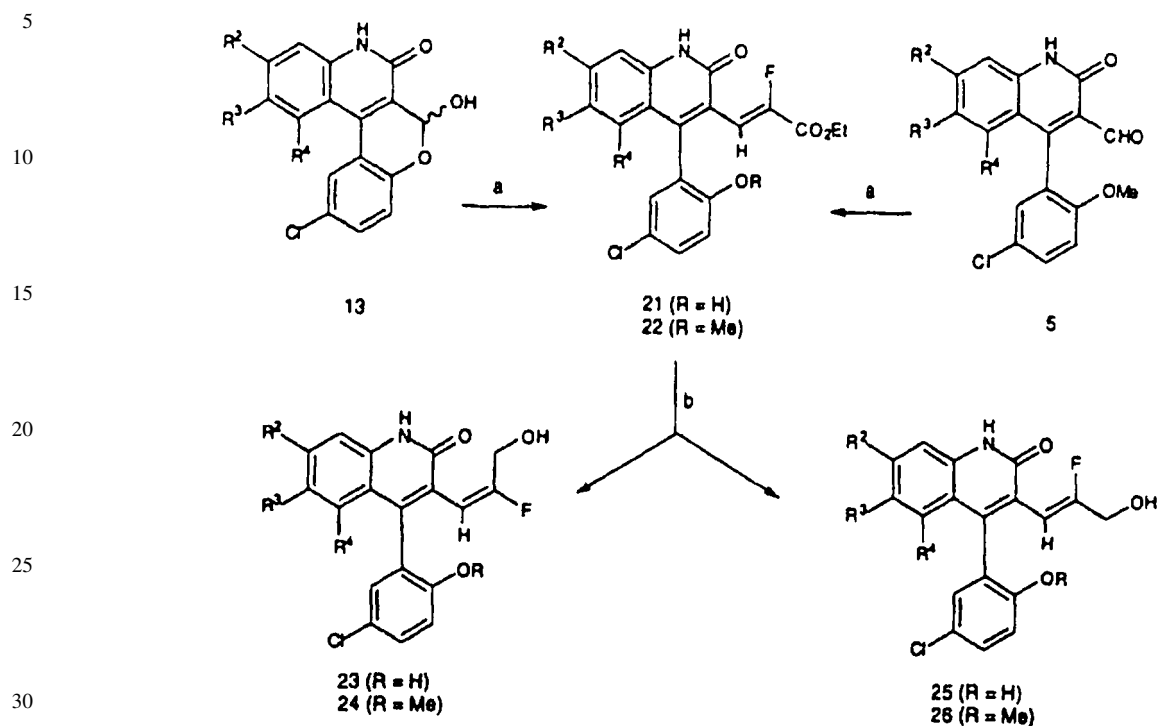
50

55

60

65

Esquema de reacción 5



(a) $\text{EtOC(O)CHFP(O)(OEt)}_2$, NaH, DMF

(b) Dibal-H, THF, -78°C a t.a.

40 El Esquema de reacción 5 ilustra la homologación del lactol intermedio de Fórmula 13 con un fluorofosfonato, como se describe en la etapa (a) en el esquema de reacción, para dar el α -fluoroéster insaturado de Fórmula 21 en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z). La mezcla bruta de ésteres de Fórmula 21 se puede reducir con hidruro de aluminio, y la mezcla resultante de alcoholes se separa ventajosamente por cromatografía en columna para dar la olefina (E) de Fórmula 23 y la olefina (Z) de Fórmula 25. De una forma similar, el aldehído de Fórmula 5 que contiene un éter metilo se puede convertir en las correspondientes olefinas deseadas de Fórmulas 24 y 26.

45

50

55

60

65

ES 2 281 975 T3

Esquema de reacción 6

5

10

15

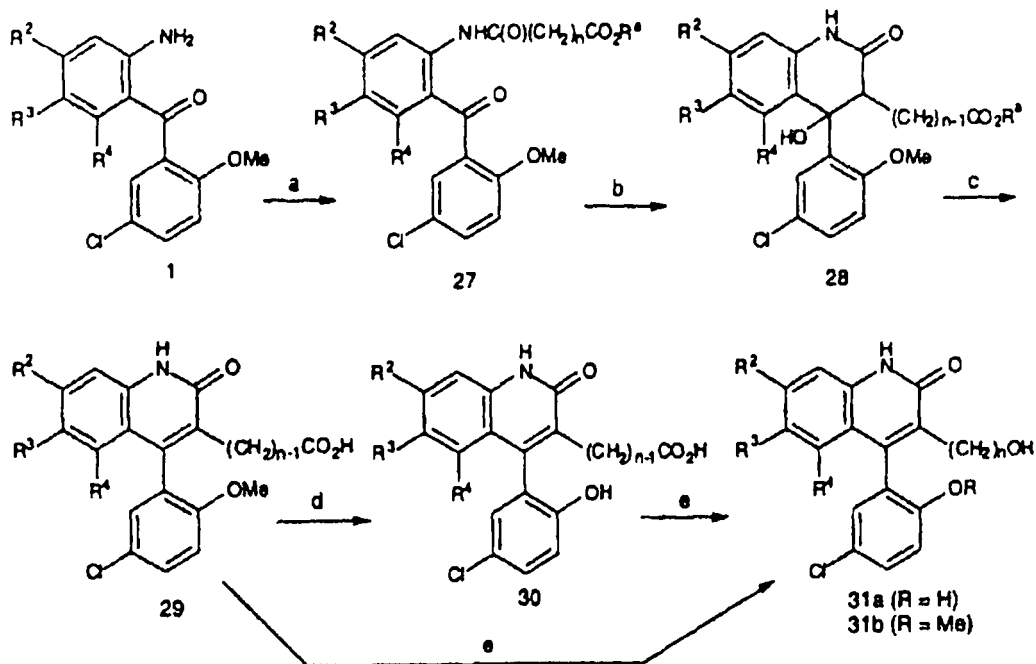
20

25

30

35

40



(a) $\text{ClC(O)(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^a$, piridina, CH_2Cl_2

(b) KHMDs , THF, -78°C

(c) HBr-AcOH al 35%, tolueno, $80-90^\circ\text{C}$

(d) piridina.HCl, $180-200^\circ\text{C}$

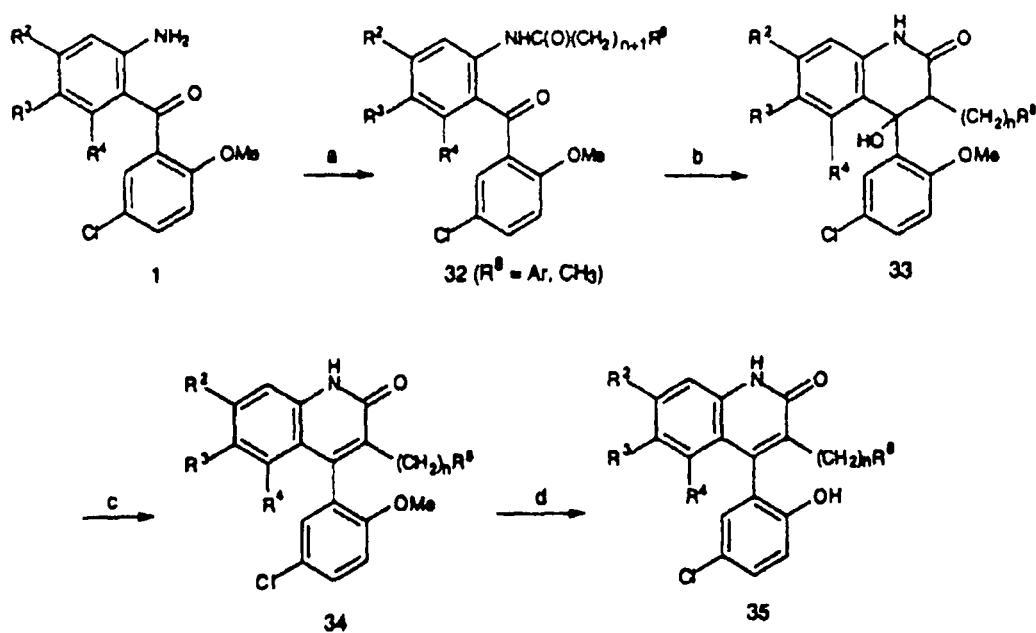
(e) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, -10°C a t.a.

La preparación de los compuestos de Fórmulas 31a y 31b se ilustra en el esquema de reacción 6. La acilación de la anilina de Fórmula 1 con un cloruro de ácido proporciona la correspondiente amida. La amida de Fórmula 27 se puede ciclar en condiciones básicas para dar la deshidrohidroquinolina de Fórmula 28, que después se puede deshidratar y desesterificar en condiciones ácidas tales como HBr/AcOH o pTsOH , para dar la quinolinona de Fórmula 29. Si se desea, la eliminación del éter de metilo se puede realizar con clorhidrato de piridina a temperaturas elevadas para dar el correspondiente fenol de Fórmula 30. La reducción del ácido de Fórmula 30 después proporciona el alcohol de Fórmula 31a como fenol. Alternativamente, si se desea el éter de metilo del fenol, la reducción directa del ácido carboxílico de Fórmula 29 con borano proporciona el correspondiente alcohol de Fórmula 31b.

55

60

65



(a) $\text{ClC(O)(CH}_2)_n\text{R}^8$. piridina, CH_2Cl_2

(b) KHMDs , THF, -78°C

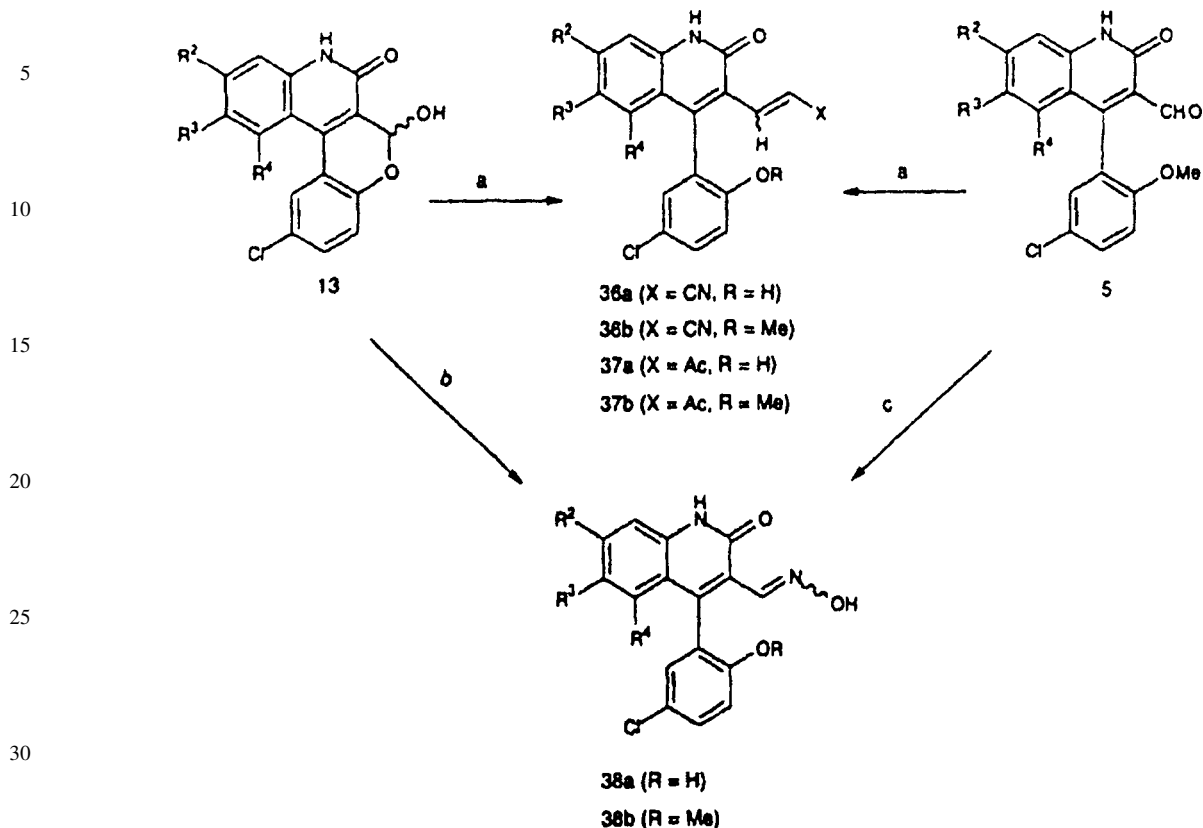
(c) H^+

(d) piridina.HCl. 180-200 C

Los compuestos de Fórmulas 34 y 35 en las que n es de 0 a 6 y R^8 es alquilo C_{1-4} o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo, se pueden preparar por un procedimiento similar al señalado en el esquema de reacción 6. Así, el esquema de reacción 7 ilustra la acilación del compuesto de Fórmula 1, seguido de ciclación y deshidratación para dar la quinolina sustituida en 3 de Fórmula 34 como el éter de metilo. La desmetilación del compuesto de Fórmula 34 con clorhidrato de piridina a temperaturas elevadas proporciona el correspondiente compuesto de fenol de Fórmula 35.

ES 2 281 975 T3

Esquema de reacción 8



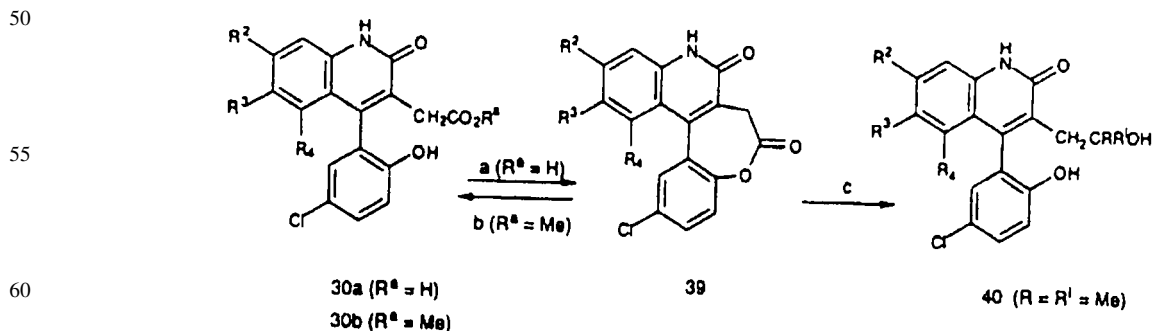
(a) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{X}$, NaH, DMF

(b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , THF

(c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaOAc an., EtOH

40 Como se muestra en el esquema de reacción 8, la homologación del lactol intermedio de Fórmula 13 con cianofosfonato o fosfonoacetato proporciona el correspondiente nitrilo insaturado de Fórmula 36a o acetato de Fórmula 37a, respectivamente. De la misma manera, los análogos de éter de metilo de Fórmulas 36b y 37b se pueden sintetizar partiendo del aldehído de Fórmula 5 y tratamiento con un reactivo de cianofosfonato o fosfonoacetato, respectivamente. La oxima de Fórmula 38a se puede preparar a partir del lactol intermedio de Fórmula 13 por tratamiento del lactol con hidroxilamina. De la misma manera, el éter de metilo de Fórmula 38b se puede preparar a partir del aldehído de Fórmula 5.

Esquema de reacción 9



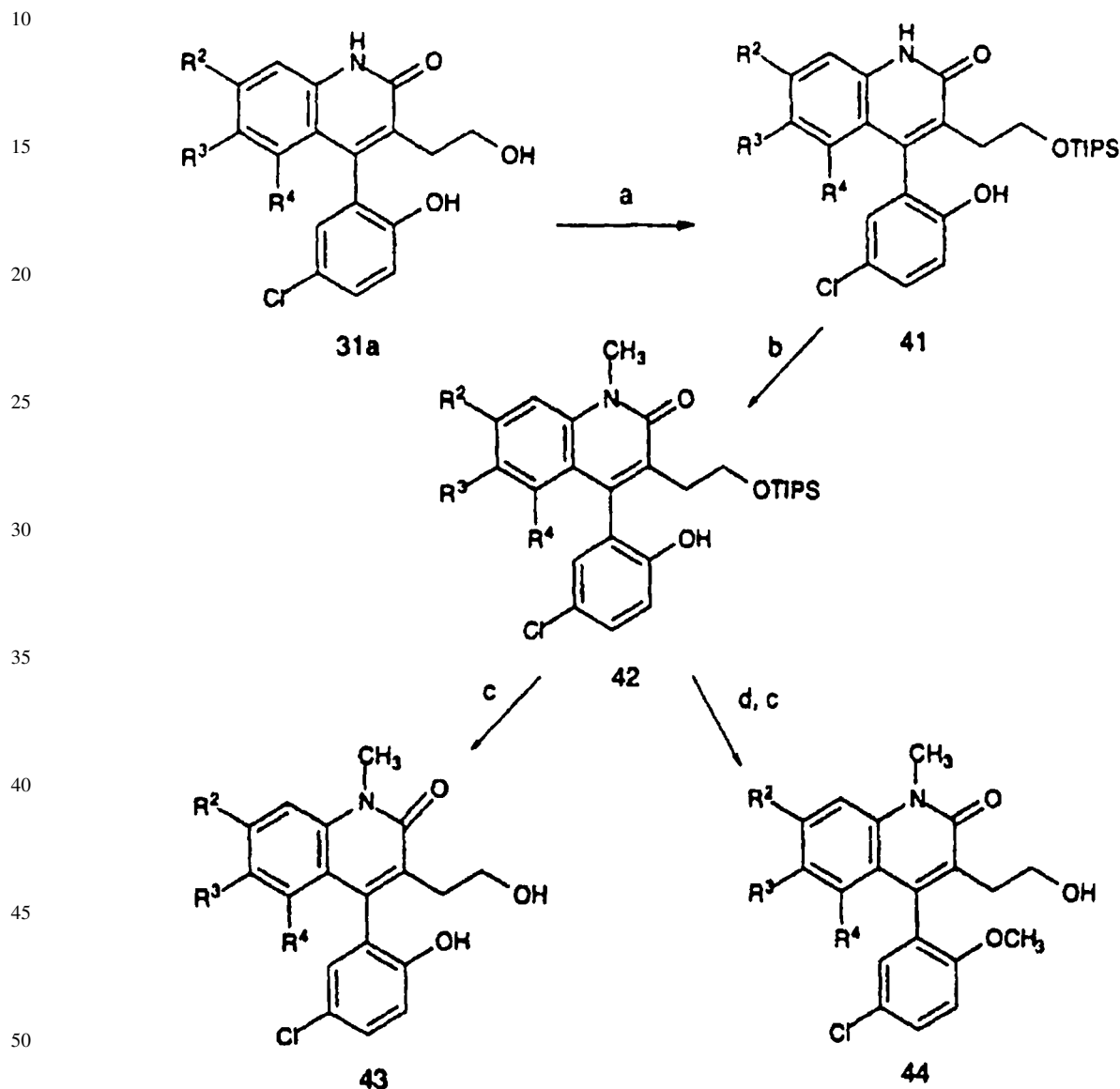
(a) p-TsOH cat., tolueno, reflujo

(b) MeOH, gel de sílice

(c) $\text{RR}'\text{Li}$, THF, -78°C

El esquema de reacción 9 ilustra la formación de la lactona de Fórmula 39 cuando el hidroxíácido de Fórmula 30a se trata con una cantidad catalítica de ácido en tolueno a reflujo. Tras intentar la purificación de la lactona de Fórmula 39 en gel de sílice y usando metanol como uno de los disolvente de elución, la lactona se puede convertir en el éster de Fórmula 30b. Cuando se desea preparar el alcohol sustituido de Fórmula 40, la lactona de Fórmula 39 se trata con un exceso de reactivo de litio tal como metil-litio para producir el alcohol disustituido de Fórmula 40, o alternativamente, con una cantidad equivalente para producir un alcohol monosustituido.

Esquema de reacción 10



(a) TIPSCl, Imidazol, DMF

(b) nBuLi, CH₃I, THF

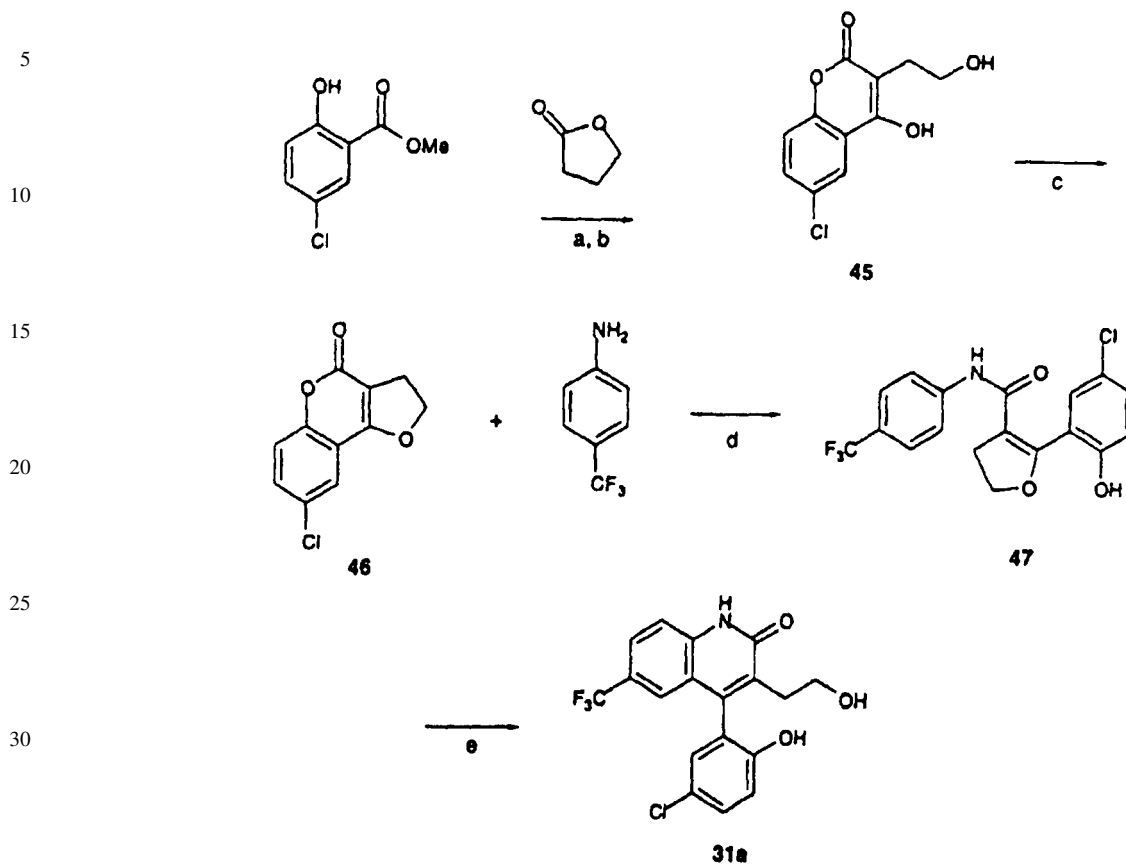
(c) TBAF, THF

(d) K₂CO₃, (CH₃O)₂SO₂, Acetona

La preparación de los compuestos N-metilo de Fórmulas 43 y 44 se representa en el esquema de reacción 10. La sililación del alcohol de Fórmula 31a con cloruro de triisopropilsililo (TIPS) proporcionó el éter protegido con sililo de Fórmula 41. La N-alquilación con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo proporcionó el compuesto de Fórmula 42, que se puede desililar con un reactivo de fluoruro, etapa (c) para dar el alcohol de Fórmula 43. Cuando se desea preparar el fenol metilado, el compuesto de Fórmula 41 se trata con sulfato de dimetilo seguido de desililación para dar el análogo de dimetilo de Fórmula 44.

ES 2 281 975 T3

Esquema de reacción 11



(a) LiHMDS/THF, -78°C a t.a.

(b) HCl 12 N

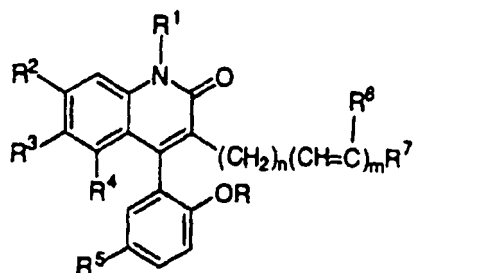
(c) pTSA, Tolueno, reflujo

(d) LiHMDS

(e) $h\nu$, MeOH

La preparación del compuesto de Fórmula 31a se hace de forma ventajosa mediante las reacciones ilustradas en el esquema de reacción 11. El compuesto de cumarina de Fórmula 45 se prepara ventajosamente por condensación de la γ -butirolactona con el éster de metilo del ácido clorosalicílico y después se cicla fácilmente con ácido para producir la benzopirano-4-ona de Fórmula 46. El tratamiento del compuesto 46 con p-trifluorometil-anilina se ilustra en la etapa (d) que produce el dihidrofurano de Fórmula 47 el cual después se somete a fotociclación en un disolvente orgánico inerte para dar el compuesto de Fórmula 31a.

En una realización preferida de la invención los compuestos de Fórmula I tienen la fórmula



en la que R y R^1 son cada uno de forma independiente hidrógeno o metilo; R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, con la condición de que R^2 , R^3 y R^4 no sean todos hidrógeno;

ES 2 281 975 T3

R⁵ es bromo, cloro o nitro; R⁶ es hidrógeno o flúor; n es un número entero de 0 a 6; m es un número entero 0 ó 1; y R⁷ es CH₃, -CRR'OH, -CHO, -C=NOH, -COCH₃ o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo; o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable no tóxica.

5 En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que R y R¹ son cada uno de forma independiente hidrógeno o metilo; R², R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente hidrógeno, cloro, nitro o trifluorometilo, con la condición de que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno; R⁵ es cloro; R⁶ es hidrógeno o flúor; n es 0, 1 ó 2; m es 0 ó 1; y R⁷ es -CH₃, -CH₂OH, -CHO, -C=NOH, -COCH₃ o arilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino o trifluorometilo; o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable no tóxica.

10 En otra realización aún más preferida de la invención, el compuesto de Fórmula I incluye aquellos en los que R es hidrógeno o metilo; R¹ y R⁴ son hidrógeno; R² y R³ son cada uno de forma independiente trifluorometilo; R⁵ es cloro; R⁶ es hidrógeno; n es 0, 1 ó 2; m es 0 ó 1; y R⁷ es -CH₂OH o arilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino o trifluorometilo; o una sal del mismo no tóxica o farmacéuticamente aceptable no tóxica.

15 En otro aspecto, esta invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que son sensibles a la apertura de los canales de K⁺ activados por calcio de alta conductancia (canales BK) en un mamífero. Preferiblemente, dicho trastorno es isquemia, infarto cerebral, convulsiones, asma, síndrome del intestino irritable, migraña, lesión cerebral traumática, incontinencia urinaria y disfunción sexual tanto en hombres (disfunción eréctil, por ejemplo, debido a diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, prostatectomía radical, etiología psicogénica o cualquier otra causa) como en mujeres en las que el compuesto mejora el flujo sanguíneo a los genitales, en especial al cuerpo cavernoso, y otros trastornos sensibles a la actividad de activación del canal BK.

20 Todavía en otro aspecto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I combinado con un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéutico.

30 *Actividad biológica*

Los canales de potasio (K⁺) son familias estructural y funcionalmente diversas de proteínas de canales selectivas para K⁺ que son ubicuas en las células, lo que indica su importancia central en la regulación de una serie de funciones celulares clave [Rudy, B., *Neuroscience*, 25:729-749 (1988)]. Aunque como clase están ampliamente distribuidos, los canales de K⁺ están distribuidos de forma diferente como miembros individuales de esta clase o como familias. [Gehlert, D. R., y col., *Neuroscience*, 52: 191-205 (1993)]. En general, la activación de canales de K⁺ en células y en particular en células excitables tales como neuronas y células musculares, conduce a la hiperpolarización de la membrana celular, o en el caso de células despolarizadas, a la repolarización. Además de actuar como pinzamiento de voltaje de membrana endógeno, los canales de K⁺ pueden responder a sucesos celulares importantes tales como cambios en la concentración intracelular de ATP o la concentración intracelular de calcio (Ca²⁺). La función central de los canales de K⁺ en la regulación de numerosas funciones celulares, los convierte en objetivos particularmente importantes para el desarrollo terapéutico. [Cook, N. S., Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential. Ellis Horwood, Chichester (1990)]. Una clase de canales de K⁺, los canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de alta conductancia (canales Maxi-K o BK), es regulada por el voltaje de membrana, el Ca²⁺ intracelular y una variedad de otros factores tales como el estado de fosforilación de la proteína del canal. [Latorre, R., y col., *Ann. Rev. Physiol.* 51: 385-399 (1989)]. La alta conductancia de un solo canal (en general > 150 pS) y el alto grado de especificidad para el K⁺ de los canales BK indican que un número pequeño de canales podría afectar profundamente a la conductancia de la membrana y excitabilidad celular. Adicionalmente, el aumento de la probabilidad de apertura con el aumento del Ca²⁺ intracelular indica la implicación de los canales BK en la modulación de los fenómenos dependientes del Ca²⁺ tales como la secreción y contracción muscular. [Asano, M., y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267: 1277-1285 (1993)].

Los agentes de apertura de los canales BK ejercen sus efectos celulares aumentando la probabilidad de apertura de estos canales [McKay, M. C., y col., *J. Neurophysiol.* 71: 1873-1882 (1994); y Olesen, S.-P., *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 3: 1181-1188 (1994)]. Este aumento de la apertura de los canales BK individuales, colectivamente da como resultado la hiperpolarización de las membranas celulares, en particular en células despolarizadas, producida por aumentos significativos de la conductancia mediada por BK en la configuración de célula completa.

La capacidad de los compuestos descritos en la presente invención para abrir los canales BK y aumentar las corrientes mediadas por BK (K⁺) al exterior en la configuración de célula completa se evaluó en condiciones de pinzamiento de voltaje determinando su capacidad para aumentar la corriente al exterior mediada por BK (mSlo o hSlo) en mamífero clonado expresado en oocitos de *Xenopus* [Butler, A., y col., *Science*, 261: 221-224 (1993); y Dworetzky, S. I., y col., *Mol. Brain Res.*, 27: 189-193 (1994)]. Las dos construcciones de BK usadas representan proteínas homólogas estructuralmente casi idénticas, y en los ensayos de la invención han demostrado ser farmacológicamente idénticas. Para aislar la corriente de BK de la corriente nativa (de fondo, no BK) se usó la toxina iberiotoxina (IBTX) bloqueadora específica y potente del canal BK [Galvez, A., y col., *J. Biol. Chem.*, 265: 11083-11090 (1990)] con una concentración supramáxima (50 nM). La contribución relativa de la corriente de los canales BK a la corriente total al exterior se

ES 2 281 975 T3

determinó restando la corriente que quedaba en presencia de IBTX (corriente no BK) de los perfiles de corriente obtenidos en todas las demás condiciones experimentales (control, fármaco y lavado). Se determinó que a la concentración ensayada los compuestos perfilados no afectaban a las corrientes nativas que no eran BK en los oocitos. Todos los compuestos se ensayaron en al menos 5 oocitos y se describen con la concentración única de 20 μM ; el efecto de los compuestos de Fórmula I seleccionados en la corriente BK se expresó como el porcentaje de la corriente de control sensible a IBTX y se lista en la Tabla I. Los registros se hicieron usando técnicas de pinzamiento de voltaje de dos electrodos convencionales [Stuhmer, W., y col., *Methods in Enzymology*. Vol. 207: 319-339 (1992)]; los protocolos de pinzamiento de voltaje consistían en despolarizaciones por etapas de 500-750 ms desde un potencial de reposo de -60 mV a +140 mV en etapas de 20 mV. El medio experimental (solución de Barth modificada) consistía en (en mM):

NaCl (88), NaHCO_3 (2,4), KCl (1,0), HEPES (10), MgSO_4 (0,82), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0,33), CaCl_2 (0,41); pH 7,5.

TABLA I

Ej. n°	Corriente BK*
3	+
4	+
8	++
9	++
17	+
18	+
20	++
21	++
30	++
32	++
34	++
39	++

* a 20 μM expresado como aumento de porcentaje frente a la corriente BK en controles

+ = 100-200%

++ = >200%

Para determinar la capacidad de estos compuestos para reducir la pérdida celular que resulta de la isquemia neuronal, se usó un modelo convencional de roedor de isquemia focal permanente que implicaba la oclusión de la arteria cerebral media en la rata espontáneamente hipertensa (modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO)) [Tamura, A., y col., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Volume 1,53-60, (1981)].

Se han evaluado compuestos seleccionados en el modelo de infarto cerebral focal que implica MCAO permanente en la rata espontáneamente hipertensa. Este procedimiento da como resultado un volumen de infarto neocortical muy fiable que se mide mediante exclusión con tinte vital en cortes seriados del cerebro 24 horas después de MCAO. En el presente ensayo, los compuestos se administraron usando una vía de administración intravenosa 2 horas después de la oclusión. Por ejemplo, en este modelo, el compuesto del Ejemplo 21 redujo el volumen de infarto cortical en aproximadamente 25% cuando se administró (0,003 mg/kg) como un bolo individual 2 horas después de la oclusión de la arteria cerebral media comparado con el control tratado con vehículo (DMSO al 2%, propilenglicol al 98%).

El modelo *in vivo* de la disfunción eréctil se describe con detalle en la bibliografía científica [Rehman, J., Chenven, E., Brink, P. Peterson, B., Wolcott, B., Wen, Y.P., Melman, A., Christ, G.: Diminished neurogenic but not pharmacological erections in the 2- to 3-month experimentally diabetic F-344 rat. *Am. J. Physiol.* 272: H1960-H1971, (1997)]. Brevemente, se anestesiaron ratas (250-600 g) usando pentobarbital sódico, se abrió el abdomen y se identificó el nervio cavernoso. Se puso un catéter de presión en el cuerpo cavernoso derecho (crus) para medir la presión intracavernosa (PIC). Se introdujo un segundo catéter en la arteria carótida para medir la presión sanguínea. Se dieron compuesto de ensayo (0,1, 0,3 y 1 mg/kg i.v.) o vehículo (PEG 400) por un catéter puesto en la vena yugular.

ES 2 281 975 T3

Se provocaron las respuestas de presión intracavernosa de control por estimulación eléctrica del nervio cavernoso mediante electrodos de estimulación bipolar (20 Hz, anchura de pulso de 0,22 ms). La amplitud del estímulo (0,2 - 20 mA) se ajustó para producir una respuesta de la presión intracavernosa submáxima (típicamente 0,2 o 0,5 mA). Se obtuvieron entonces una serie de respuestas de la presión intracavernosa de control usando una amplitud de estímulo constante. Después se administraron compuesto de ensayo o vehículo (200 μ l bolo i.v.), y el nervio cavernoso se volvió a estimular para provocar una respuesta de la presión cavernosa en diferentes tiempos después de la administración de fármaco. Se excluyeron los animales del estudio si las respuestas iniciales de la PIC a la estimulación del nervio eran inestables (respuestas "puntiagudas") o si había variaciones de la magnitud de las respuestas de control dependientes del tiempo. Los animales también se excluyeron si la respuesta PIC/BP del control caían fuera del intervalo de 0,3 - 0,6. Se usaron mediciones repetidas de ANOVA para la evaluación de la significancia estadística.

El compuesto del Ejemplo 20 (0,1 - 1 mg/kg) produjo un aumento de las respuestas PIC/BP provocadas por estimulación submáxima del nervio cavernoso. Se observó un aumento significativo de la relación PIC/BP con dosis de 0,1 - 1,0 mg/kg del compuesto ensayado.

Los resultados de los ensayos biológicos anteriores demuestran que los compuestos de la presente invención son potentes agentes de apertura de los canales de K^+ activados por calcio de alta conductancia (canales Maxi-K o BK). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos humanos que surgen de la disfunción de la polarización y conductancia de la membrana celular, y preferiblemente están indicados para el tratamiento de la isquemia, infarto cerebral, convulsiones, epilepsia, asma, síndrome del intestino irritable, migraña, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, disfunción sexual, incontinencia urinaria y en especial disfunción eréctil masculina, y otros trastornos sensibles a la actividad de activación del canal BK.

En otra realización, esta invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I combinado con un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéutico.

Todavía en otra realización, esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de trastornos sensibles a la apertura de los canales de potasio en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o un sal del mismo no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Para uso terapéutico, los compuestos de Fórmula I farmacológicamente activos normalmente se administrarán en una composición farmacéutica que comprende como el (o un) principio activo esencial al menos uno de dichos compuestos asociado con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables, usando técnicas estándar y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa) bronquial o nasal. Por lo tanto, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede ser en comprimido, se puede poner en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de gránulos, o en forma de trocisco o pastilla. El vehículo sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para formación de comprimidos, disgregantes, agentes humectantes y similares. El comprimido, si se desea, se puede recubrir por técnicas convencionales. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede ser en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluidos aceites comestibles), conservantes, así como agentes de sabor y/o colorantes. Para la administración parenteral, un vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque también se pueden usar soluciones salinas, soluciones de glucosa y similares. También se pueden usar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar agentes de suspensión convencionales. También se pueden añadir conservantes convencionales, agentes de tamponamiento y similares a las formas de dosificación parenterales. Es particularmente útil la administración de un compuesto de Fórmula I directamente en formulaciones parenterales. Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales adecuadas para la preparación deseada que contiene cantidades adecuadas del principio activo, es decir, el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985.

La dosificación de los compuestos de Fórmula I para lograr un efecto terapéutico dependerá no sólo de factores tales como la edad, peso y sexo del paciente y el modo de administración, sino también del grado de actividad de activación del canal de potasio que se desea y la potencia del compuesto particular que se va a usar para el trastorno particular de la enfermedad implicada. También se contempla que el tratamiento y la dosificación del compuesto particular se pueden administrar en una forma de dosificación unitaria y que la forma de dosificación unitaria la ajustará un experto en la materia, para que refleje el nivel de actividad relativo. La decisión de la dosificación particular que se va a usar (y el número de veces diarias que hay que administrarla) dependen del criterio del médico, y puede variar por valoración de la dosificación para las circunstancias particulares de esta invención, para producir el efecto terapéutico deseado.

Una dosis adecuada de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para un mamífero, incluido un ser humano, que padece o que es probable que padezca cualquiera de las afecciones descritas en este documento, es una cantidad de principio activo de aproximadamente 0,01 μ g/kg a 10 mg/kg de peso corporal, y prefe-

riblemente de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 5 mg/kg de peso corporal para la administración oral. Para administración parenteral, la dosis puede estar en el intervalo de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 1 mg/kg de peso corporal para la administración intravenosa. El principio activo preferiblemente se administrará en dosis iguales de una a cuatro veces diarias. Sin embargo, normalmente se administra una dosis pequeña, y la dosificación se aumenta gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el paciente en tratamiento.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o combinados con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de la disfunción sexual tal como inhibidores de la PDE del cGMP y en particular inhibidores de la PDE V del cGMP, tales como sildenafil. Son agentes terapéuticos de ejemplo los inhibidores de la PDE V seleccionados de imidazoquinazolininas (véase el documento WO 98/08848), carbazoles (véase los documentos WO 97/03675, WO 97/03985 y WO 95/19978), imidazopurinonas (véase el documento WO 97/19947), bencimidazoles (véase el documento WO 97/24334), pirazoloquinolininas (véase la patente de EE.UU. 5.488.055), derivados del ácido antranílico (véase el documento WO 95/18097), heterociclos condensados (véase el documento WO 98/07430) y tienopirimidinas (véase el documento DE 19632423).

Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan combinados con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physician's Desk Reference (PDR) o un experto en la materia las puede determinar de otra forma.

Sin embargo, se entenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada la determinará un médico a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar, la vía de administración elegida, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración y no se deben considerar limitantes de la invención de ninguna forma, considerando que son posibles muchas variaciones de la invención dentro del alcance de la invención.

Descripción de realizaciones específicas

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas se dan en grados centígrados. Los puntos de fusión se registraron en un aparato de punto de fusión de capilar Gallenkamp y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H) se registraron en un espectrómetro Bruker AC 300. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se dan en unidades δ a campo bajo desde el patrón interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento entre protones se dan en Hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; an, pico ancho; dd, doblete de dobletes; d ancho, doblete ancho; dt, doblete de tripletes; s ancho, singlete ancho; dq, doblete de cuartetos. Los espectros de infrarrojo (IR) usando bromuro potásico (KBr) se determinaron en un espectrómetro Perkin Elmer 781 de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , calibrado a la absorción de 1601 cm^{-1} de una película de poliestireno y se dan en el recíproco de centímetros (cm^{-1}). Los espectros de masas (EM) de baja resolución y los pesos moleculares aparentes (MH^+) o (M-H^-) se determinaron en un aparato Finnigan TSQ 7000. Los análisis elementales se dan en porcentajes en peso. Salvo que se indique lo contrario en las realizaciones específicas, R^2 y R^4 son H en el título descriptivo de los ejemplos.

Ejemplo 1

Éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxílico (3, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$, $\text{R}^a = \text{CH}_3$)

Etapa A

Éster de 1,1-dimetiletilo del ácido N-[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-aminocarboxílico

Una mezcla agitada de 4-aminobenzotri fluoruro (35 g, 0,218 mol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (52,4 g, 0,24 mol) se calentó a 80°C durante 2 a 3 horas hasta que cesó la evolución de CO_2 . La mezcla se dejó enfriar y el $^1\text{BuOH}$ se evaporó en rotavapor. El sólido blanco resultante se recrystalizó en hexanos/éter para proporcionar agujas blancas (50,6 g, 89%) de N-(terc-butoxicarbonil)-4-aminobenzotri fluoruro.

Se añadió *terc*-BuLi (130 ml, 0,22 mol, 1,7 M en ciclohexano) en 20 minutos a una solución enfriada (-78°C) y agitada de N-Boc-4-aminobenzotri fluoruro (26,2 g, 0,1 mol) en THF seco (130 ml) en atmósfera de argón. La solución parcial amarilla resultante se calentó de -45° a -40°C y se mantuvo durante 2 horas. La suspensión espesa amarilla resultante del dianión se enfrió a -78°C y se añadió rápidamente 5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo solo (22,1 g, 0,11 mol). La solución amarillo-marrón resultante se calentó a -40°C y se mantuvo durante 1 hora. La reacción se diluyó con éter (200 ml) y se extinguió con HCl 1 N (250 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera y después se secó (Na_2SO_4). La evaporación de los disolventes dio un sólido amarillo claro (49,9 g) que se trituró con éter para dar 31,9 g del compuesto del título deseado: p.f. 148-150°C; IR (KBr, cm^{-1}) 3280, 1725, 1640, 1530, 1320, 1250, 1150;

ES 2 281 975 T3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,41 (9H, s), 3,58 (3H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,9 y 2,7 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,7 y 1,9 Hz), 8,12 (1H, s), 8,15 (1H, m), 10,35 (1H, s); EM m/e 430 (MH⁺).

5 Análisis calculado para C₂₀H₁₉ClF₃NO₄: C, 55,88; H, 4,45; N, 3,25. Encontrado: C, 55,51; H, 4,38; N, 3,26.

Etapa B

10 *1-[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]-1'-(5-cloro-2-metoxifenil)metanona* (1, R³ = CF₃)

10 A una solución agitada del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido N-[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]aminocarboxílico (19 g, 0,044 mol) en etanol (300 ml), se añadió HCl 3 N. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El avance de la hidrólisis se siguió por TLC. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua helada (500 ml). El producto se extrajo con éter (2 x 200 ml) y los extractos de éter combinados se lavaron con agua, salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del éter dio un aceite viscoso amarillo dorado que tras reposar durante toda la noche solidificó para dar un sólido beige (14,6 g, 100%): p.f. 90-92°C; IR (KBr, cm⁻¹) 3340, 3470, 1640, 1320, 1240, 1150, 1025;

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,68 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,53 (2H, m), 7,92 (2H, s ancho); EM m/e 330 (MH⁺).

Análisis calculado para C₁₅H₁₁ClF₃NO: C, 54,64; H, 3,36; N, 4,25. Encontrado: C, 54,65; H, 3,37; N, 4,16.

Etapa C

25 *Éster de metilo del ácido 3-[[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-3-oxopropanoico* (2, R³ = CF₃, R^a = CH₃)

30 Una solución de cloruro de metil-malonilo (1,3 ml, 12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) y agitada de 1-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-1'-(5-cloro-2-metoxifenil)metanona preparada en la Etapa B (3,3 g, 10 mmol) y piridina anhidra (0,97 ml, 12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0°C y después se inactivó con HCl 1 N (1 ml). La capa orgánica se separó y se lavó consecutivamente con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación del CH₂Cl₂ dio un sólido beige (4,28 g) que se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (3,98 g, 93%): p.f. 138-140°C; IR (KBr, cm⁻¹) 1120, 1314, 1530, 1644, 1712, 1738;

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,57 (2H, s), 3,66 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8 y 2,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,91 (1H, s ancho); EM m/e 428 (M-H)⁻.

Etapa D

45 *Éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxílico* (3, R³ = CF₃, R^a = CH₃)

50 Se añadió terc-butóxido potásico (0,63 g, 5,6 mmol) a una solución agitada de éster de metilo del ácido 3-[[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-3-oxopropanoico preparado en la Etapa C (2,0 g, 4,65 mmol) en THF anhidro (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con éter (30 ml) y después se acidificó con HCl 1 N (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y después se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes dio un sólido beige (1,94 g) que se recristalizó en EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,82 g, 95%): p.f. 214-216°C; IR (KBr, cm⁻¹) 1128, 1256, 1322, 1662, 1742;

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (3H, s), 3,70 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,36 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,8 y 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,43 (1H, s ancho); EM m/e 412 (MH⁺).

60 Análisis calculado para C₁₉H₁₃ClF₃NO₄: C, 55,42; H, 3,18; N, 3,40. Encontrado: C, 55,27; H, 2,94; N, 3,30.

Ejemplo 2

65 *4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona* (4, R³ = CF₃)

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (2,16 ml de 1 M en hexanos, 2,16 mmol) se añadió gota a gota a una solución fría (-78°C) y agitada del compuesto del Ejemplo 1 (0,22 g, 0,54 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 a 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño

ES 2 281 975 T3

de hielo y después se inactivó con cuidado por la adición gota a gota de HCl 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación dio un sólido blanquecino (263 mg) que se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (178 mg, 86%): p.f. 232-235°C; IR (KBr, cm⁻¹) 1126, 1264, 1322, 1654, 3442;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,70 (3H, s), 4,41 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,8 y 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,33 (1H, s ancho); EM m/e 384 (MH⁺).

Análisis calculado para C₁₈H₁₃ClF₃NO₃: C, 56,34; H, 3,41; N, 3,65. Encontrado: C, 55,72; H, 3,44; N, 3,55.

Ejemplo 3

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (4, R³ = R⁴ = H, R² = CF₃)

Siguiendo el procedimiento general descrito en los Ejemplos 1 y 2, se preparó el compuesto del título.

P.f. 174-176°C; EM m/e 384 (MH⁺);

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,64 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,70 (1H, s ancho), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,7 y 2,4 Hz), 7,65 (1H, s), 12,23 (1H, s).

Ejemplo 4

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído (5, R³ = CF₃)

Se añadió dióxido de manganeso (0,44 g, 5 mmol) a una solución agitada del compuesto del Ejemplo 2 (384 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml). La suspensión resultante se agitó durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. Se añadió MnO₂ (0,44 g, 5 mmol) adicional y la suspensión se continuó agitando hasta completarse la oxidación (2 a 3 días). La suspensión se filtró a través de una capa de Celita y se lavó con CH₂Cl₂ adicional. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. (206 mg, 54%): p.f. 238-240°C; IR (KBr, cm⁻¹) 1120, 1268, 1320, 1678, 1707;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,71 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,48 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,7 y 1,8 Hz), 10,29 (1H, s), 12,53 (1H, s ancho); EM m/e 380 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

(Producto intermedio)

Éster de etilo del ácido (E)-3-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinil]-2-propenoico (6, R³ = CF₃)

A una suspensión fría y agitada de NaH (84 mg, 2,1 mmol, al 60% en aceite mineral) en DMF anhidra (2 ml), se añadió gota a gota una solución de fosfonoacetato de trietilo (0,43 g, 1,95 mmol) en DMF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído solo (0,60 g, 1,62 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de este periodo la TLC mostró la ausencia del aldehído y la formación de una mezcla de ésteres isómeros. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N. El producto se extrajo con éter/EtOAc 1:1, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y después se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes dio un sólido beige (0,765 g) que se recrystalizó en EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un isómero trans (E) puro (0,497 g). La concentración de los líquidos madre seguido de la trituración con éter dio 123 mg adicionales del éster en forma de una mezcla de isómeros. El rendimiento combinado total de los ésteres purificados fue 0,62 g (86%). Datos analíticos para el compuesto del título: p.f. 270-273°C;

IR (KBr, cm⁻¹) 1126, 1284, 1322, 1664, 1713;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,70 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,24-7,33 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,48-7,52 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,02 (1H, s ancho); EM m/e 450 (M-H)⁻.

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 6

(E)-4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (7, R³ = CF₃)

5 A una solución enfriada (-78°C) y agitada del éster del compuesto del Ejemplo 5 (0,3 g, 0,66 mmol) en THF anhidro (9 ml) se añadió gota a gota una solución de Dibal-H en hexanos (3 mmol, 3 ml de solución 1 M) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó durante con cuidado con HCl 1 N (10 ml). Se añadió acetato de etilo (30 ml), se separaron las capas, se lavaron con agua, salmuera y después se secaron (MgSO₄). La evaporación de los disolventes dio un sólido blanco (0,29 g) que se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un alcohol (234 mg): p.f. 266-268°C;

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,67 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,76 (1H, J = 5,3 Hz), 6,11 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,01 (1H, s), 7,18 (1H, dt, J = 15,7 y 4,6 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,9 y 2,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,6 y 1,8 Hz), 12,36 (1H, s); EM m/e 408 (M-H)⁻.

Análisis calculado para C₂₀H₁₅ClF₃NO₃: C, 58,62; H, 3,69; N, 3,42. Encontrado: C, 58,50; H, 3,74; N, 3,35.

20 Ejemplo 7

(Producto intermedio)

25 *Éster de etilo del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinapropanoico (8, R³ = CF₃)*

30 Una solución del éster preparado en el Ejemplo 5 en etanol y HCl anhidro en una botella agitadora Parr se trató con PtO₂ (5-10% en peso) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se hidrogenó a 60 psi durante toda la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó en rotavapor para dar el compuesto del título: p.f. 193-195°C;

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,16 (3H, m), 2,43 (2H, m), 2,65 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,01 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,25 (2H, s), 7,40-7,43 (2H, m), 7,60 (1H, s ancho); EM m/e 452 (M-H)⁻.

35 Ejemplo 8

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-propil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (9, R³ = CF₃)

40 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 6, se redujo el compuesto del Ejemplo 7 para dar el compuesto del título.

P.f. 200-202°C;

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (2H, m), 2,20 (3H, m ancho), 3,50 (2H, m), 3,63 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,8 y 2,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, J = 7,36 Hz), 12,45 (1H, s ancho); EM m/e 412 (MH)⁺.

50 Ejemplo 9

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (14, R³ = CF₃)

Etapa A

55 *[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil](5-cloro-2-hidroxifenil)metanona (10, R³ = CF₃)*

60 A una solución fría (-78°C) del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido N-[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]-aminocarboxílico, preparado en el Ejemplo 1, Etapa A (7,0 g, 21,2 mmol) en cloruro de metileno (60 ml), se añadió gota a gota una solución de BBr₃ 1,0 M en cloruro de metileno (46,7 ml, 46,7 mmol). La solución roja resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio un sólido amarillo-rojizo que se recrystalizó en CH₂Cl₂/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,58 g, 98%).

65

ES 2 281 975 T3

Etapa B

Éster de metilo del ácido 3-[[2-[(5-cloro-2-hidroxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-3-oxopropanoico (11, $R^3 = CF_3$)

A una solución de [2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-(5-cloro-2-hidroxifenil)metanona (0,5 g, 1,58 mmol) y piri-dina (0,25 ml, 3,17 mmol) en cloruro de metileno (15 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de metil-malonilo (0,34 ml, 3,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C. Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se separó la capa orgánica. Después se lavó con solución saturada de NaHCO₃ dos veces, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

Etapa C

2-Cloro-6,8-dihidro-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-6,7-diona (12, $R^3 = CF_3$)

El éster de metilo del ácido 3-[[2-[(5-cloro-2-hidroxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-3-oxopropanoi-co bruto preparado en la Etapa B se disolvió en THF (15 ml) y se añadió solución de t-butoxido potásico (1 M en THF, 1,74 mmol, 1,74 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después se acidificó con HCl 1 N y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio un sólido amarillo que se trituró con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,48 g, 83%): p.f. > 250°C. EM m/e 366 (MH⁺).

Análisis calculado para C₁₇H₇ClF₃NO₃·0,5H₂O: C, 54,49; H, 2,15; N, 3,74. Encontrado: C, 54,10; H, 1,85; N, 3,63.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3479, 3074, 1761, 1652, 1630, 1577, 1368, 1325, 1141.

Etapa D

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (14, $R^3 = CF_3$)

A una suspensión enfriada (-78°C) de 2-cloro-6,8-dihidro-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-6,7-diona preparada en la Etapa C (1,0 g, 2,73 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), se añadió gota a gota una solución de Dibal-H (1 M en cloruro de metileno, 13,7 ml, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se mantuvo durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente seguido de recristalización del producto bruto en acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,7 g, 69%): p.f. > 250°C; EM m/e 368 (M-H)⁻.

Análisis calculado para C₁₇H₁₁ClF₃NO₃: C, 55,23; H, 3,00; N, 3,79. Encontrado: C, 56,59; H, 4,02; N, 3,36.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,90 (dd, J = 10,9 Hz, 5,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,9 Hz, 5,6 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9 Hz, 1,9 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).

Ejemplo 10

(Producto intermedio)

Éster de etilo del ácido 3-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinil]-2-propenoico (15, $R^3 = CF_3$)

Etapa A

2-Cloro-6,8-dihidro-6-hidroxi-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-7-ona (13, $R^3 = CF_3$)

A una solución fría (-78°C) de 2-cloro-6,8-dihidro-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-6,7-diona preparada en el Ejemplo 9, Etapa C (1,15 g, 3,15 mmol) en THF (30 ml), se añadió gota a gota una solución de Dibal-H (1 M en THF, 15,7 ml, 15,7 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente seguido de trituración del producto bruto con acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,9 g, 78%): p.f. > 260°C; EM m/e 366 (M-H)⁻.

ES 2 281 975 T3

Análisis calculado para $C_{17}H_9ClF_3NO_3 \cdot 0,25H_2O$: C, 54,86; H, 2,57; N, 3,76. Encontrado: C, 54,92; H, 2,92; N, 3,46.

5 RMN 1H (DMSO- d_6): δ 6,40 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,44 (s, 1H). IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1669, 1631, 1605, 1575, 1326, 1279, 1133.

Etapa B

10 *Éster de etilo del ácido 3-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinil]-2-propenoico (15, $R^3 = CF_3$)*

15 A una suspensión fría (0°C) de NaH (60% en aceite mineral, 41 mg, 1,0 mmol) en DMF (3 ml), se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0,1 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y después se añadió una solución de 2-cloro-6,8-dihidro-6-hidroxi-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]-quinolin-7-ona preparada en el Ejemplo 10, Etapa A (0,15 g, 0,41 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción roja se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se extinguió con cuidado con solución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La evaporación del disolvente seguido de recristalización en acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (127 mg, 72%): p.f. 262-268°C (desc.); EM m/e 436 (M-H) $^-$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{15}ClF_3NO_4$: C, 57,61; H, 3,45; N, 3,20. Encontrado: C, 57,31; H, 3,46; N, 3,15.

25 RMN 1H (DMSO- d_6): δ 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 10,1 (s, 1H), 12,6 (s, 1H). IR (KBr, cm^{-1}): 3225, 1683, 1662, 1626, 1323, 1301, 1115.

30 Ejemplo 11

(Producto intermedio)

35 *Ácido 3-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinil]-2-propenoico (16, $R^3 = CF_3$)*

40 A una solución del compuesto del Ejemplo 10 (40 mg, 0,09 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió NaOH 10 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se acidificó con HCl 1 N y se recogió el sólido amarillo claro precipitado del compuesto del título (34 mg, 91% de rendimiento): p.f. 258-261°C; EM m/e 408 (M-H) $^-$.

Análisis calculado para $C_{19}H_{11}ClF_3NO_4 \cdot 0,5H_2O$: C, 52,79; H, 3,15; N, 3,24. Encontrado: C, 52,93; H, 2,82; N, 3,10.

45 RMN 1H (DMSO- d_6): δ 7,07-7,13 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,37 (s ancho, 1H), 12,57 (s, 1H). IR (KBr, cm^{-1}): 3144, 2996, 1676, 1628, 1323, 1270, 1252, 1130.

50 Ejemplo 12

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (17, $R^3 = CF_3$)

55 A una suspensión fría (-78°C) del compuesto del Ejemplo 10 (0,2 g, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió gota a gota una solución de Dibal-H (1 M en cloruro de metileno, 2,3 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera y después se secó ($MgSO_4$). La evaporación del disolvente seguido de recristalización en acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,14 g, 77%): p.f. 203-209°C (desc.); EM m/e 394 (M-H) $^-$.

60 Análisis calculado para $C_{19}H_{13}ClF_3NO_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 56,38; H, 3,49; N, 3,46. Encontrado: C, 56,35; H, 3,72; N, 3,29.

65 RMN 1H (DMSO- d_6): δ 3,97 (dt, J = 1,7 Hz, 4,9 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 15,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 15,7 Hz, 4,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,32 (s, 1H). IR (KBr, cm^{-1}): 3286, 1656, 1641, 1322, 1294, 1169, 1120, 1075.

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 13

(Producto intermedio)

5 *Éster de etilo del ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinapropanoico (18, R³ = CF₃)*

10 A una solución del compuesto del Ejemplo 10 (0,4 g, 0,91 mmol) en etanol (20 ml), se añadieron PtO₂ (38 mg) y 3 gotas de HCl 1 N. La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr a 50 psi durante toda la noche. El catalizador se filtró pasándolo por una almohadilla de Celita y lavando con etanol. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo blanco se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,29 g, 72%): p.f. 241 -245°C (desc.); EM m/e 438 (M-H)⁻.

15 Análisis calculado para C₂₁H₁₇ClF₃NO₄: C, 57,35; H, 3,90; N, 3,18. Encontrado: C, 57,27; H, 4,02; N, 2,99.

RMNH (CD₃OD): δ 1,18(t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,49-2,55 (m 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3353, 1698, 1656, 1626, 1376, 1311, 1270, 1167, 1128, 1074.

20 Ejemplo 14

Ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinapropanoico (19, R³ = CF₃)

25 A una solución del compuesto del Ejemplo 13 (38 mg, 0,087 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió NaOH 10 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se acidificó con HCl 1 N y se recogió el precipitado sólido blanco para dar el compuesto del título (30 mg, 84%): p.f. 255-258°C; EM m/e 410 (M-H)⁻.

30 Análisis calculado para C₁₉H₁₃ClF₃NO₄·0,5H₂O: C, 54,24; H, 3,35; N, 3,33. Encontrado: C, 54,10; H, 3,10; N, 3,28.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,32-2,37 (m, 2H), 2,47-2,51 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 1,9 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 12,10 (s ancho, 1H), 12,31 (s, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3283, 3155, 1714, 1626, 1560, 1405, 1275, 1194, 1167, 1132.

35 Ejemplo 15

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxipropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (20, R³ = CF₃)

40 A una suspensión fría (-78°C) del compuesto del Ejemplo 13 (0,2 g, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió una solución de Dibal-H (1 M en cloruro de metileno, 3,7 ml, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente seguido de recristalización en acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (145 mg, 80%): p.f. 257-259°C (desc.); EM m/e 398 (MH)⁺.

45 Análisis calculado para C₁₉H₁₅ClF₃NO₃·0,67EtOAc: C, 57,00; H, 4,49; N, 3,07. Encontrado: C, 57,17; H, 4,62; N, 2,88.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,5 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,24 (s, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 1654, 1624, 1569, 1324, 1273, 1125, 1073.

Ejemplos 16 y 17

55 *(E)- y (Z)-4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (23, R³ = CF₃) y (25, R³ = CF₃)*

Etapa A

60 A una suspensión fría (0°C) de NaH (al 60% en aceite mineral, 68 mg, 1,7 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0,165 ml, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas y después se añadió una solución de 2-cloro-6,8-dihidro-6-hidroxi-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-7-ona preparada en el Ejemplo 10, Etapa A (0,25 g, 0,68 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción roja se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio una mezcla de ésteres isómeros de fórmula (21) (E:Z = 1:2,5, 224 mg, 72%) en forma de un aceite incoloro.

ES 2 281 975 T3

Etapa B

A una suspensión fría (-78°C) de los ésteres brutos de la Etapa A (210 mg, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se añadió una solución de Dibal-H (1 M en cloruro de metileno, 3,3 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). Los alcoholes isómeros brutos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 2:1) para dar el isómero E (E)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona Ejemplo 16 (23, R³ = CF₃) y el isómero Z (Z)-4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona Ejemplo 17 (25, R³ = CF₃) individuales. Las características físicas de los compuestos isómeros (E) y (Z) se describen a continuación.

Ejemplo 16

(E)-4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (23, R³ = CF₃)

P.f. 215-218°C (desc.); EM m/e: 412 (M-H)⁻.

Análisis calculado para C₁₉H₁₂ClF₃NO₃·0,33H₂O: C, 54,37; H, 3,04; N, 3,34. Encontrado: C, 54,72; H, 3,11; N, 3,18.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,64 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,61 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

Ejemplo 17

(Z)-4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (25, R³ = CF₃)

P.f. 242-245°C (desc.); EM m/e 412 (M-H)⁻.

Análisis calculado para C₁₉H₁₂ClF₃NO₃·0,33H₂O: C, 54,37; H, 3,04; N, 3,34. Encontrado: C, 54,62; H, 3,27; N, 3,11.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,81-3,86 (m, 2H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 40,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

Ejemplos 18 y 19

Siguiendo los procedimientos generales descritos para los compuestos de los Ejemplos 16 y 17, se prepararon los compuestos del Ejemplo 18 (24, R³ = CF₃) (isómero E) y Ejemplo 19 (26, R³ = CF₃) (isómero Z) a partir del compuesto de fórmula (5) preparado en el Ejemplo 4, como se ilustra en el esquema de reacción 5. Los datos de caracterización física de los isómeros (E) y (Z) se describen a continuación.

Ejemplo 18

(E)-4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (24, R³ = CF₃)

P.f. 180-182°C; EM m/e: 426 (M-H)⁻.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,68 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 24,0 Hz), 5,54 (1H, d, J = 18,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,9 y 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,65 (1H, s ancho).

Ejemplo 19

(Z)-4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (26, R³ = CF₃)

P.f. 230-232°C; EM m/e: 426 (M-H)⁻.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,69 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,70 (1H, d, J = 38,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, m), 7,67 (1H, s ancho), 11,75 (1H, s ancho).

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 20

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxietyl)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (31a, $R^3 = CF_3$, $n = 2$)

5 Etapa A

Éster de metilo del ácido 4-[[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-4-oxobutanoico (27, $R^3 = CF_3$, $R^a = CH_3$, $n=2$)

10 Se añadió cloruro de 3-carbometoxipropionilo solo (4,8 ml, 0,039 mol) a una solución fría (0°C) y agitada de la aminobenzofenona 1-[2-amino-5-(trifluorometil)-fenil]-1'-(5-cloro-2-metoxifenil)metanona preparada en el Ejemplo 1, Etapa B (7,0 g, 0,021 mol) y piridina anhidra (4,8 ml, 0,059 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (80 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 12 horas. La reacción se acidificó con HCl 1 N (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó consecutivamente con solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera
15 y se secó ($MgSO_4$). La evaporación del CH_2Cl_2 y trituración del residuo resultante dio 7,71 g (82%) de la amida del compuesto del título.

20 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,7 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,63 (3H, s), 6,85 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz); EM m/e 444 (MH^+)

Etapa B

25 Éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético (28, $R^3 = CF_3$, $R^a = CH_3$, $n = 2$)

Una solución de bis(trimetilsilil)amiduro potásico (0,5 M en tolueno, 57 ml, 28,5 mmol) se añadió a una solución fría (-78°C) y agitada del éster de metilo del ácido 4-[[2-[(5-cloro-2-metoxifenil)carbonil]-4-(trifluorometil)fenil]amino]-4-oxobutanoico preparado en la Etapa A (4,05 g, 9,1 mmol) en THF anhidro (25 ml) y se mantuvo a -78°C durante
30 3 horas. El tratamiento ácido con HCl 1 N seguido de extracción con EtOAc dio el compuesto del título bruto (4,05 g, 100%).

Etapa C

35 Ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético (29, $R^3 = CF_3$, $n = 2$)

Una suspensión agitada del éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético bruto preparado en la Etapa B (2 g, 4,5 mmol) en tolueno (25 ml) se trató con una solución de HBr al 35% en ácido acético (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$) y después se evaporó para dar el compuesto del título (1,45 g, 78%).

Etapa D

45 Ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético (30, $R^3 = CF_3$, $n = 2$)

Una mezcla sola del ácido 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético bruto preparado en la Etapa C (1,45 g, 3,5 mmol) y clorhidrato de piridinio (5 g, 43,3 mmol) se calentó a 185°C durante 3
50 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc para dar el compuesto del título (1,20 g, 86%): p.f. 158-160°C;

55 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 3,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 3,60 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 7,0 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,31 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,6$ Hz); EM m/e 398 (MH^+).

Etapa E

60 4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxietyl)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (31 a, $R^3 = CF_3$, $n = 2$)

Una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2 M en THF, 125 ml, 0,25 mol) se añadió gota a gota en 20 minutos a una solución parcial enfriada (-10°C) y agitada del ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético preparado en la Etapa D (20 g, 0,05 mol) en THF anhidro (125 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción transparente resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 a 3 días (el análisis por HPLC muestra la ausencia de material de partida). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se extinguió con la adición gota a gota de NaOH 1 N (125 ml) hasta basicidad
65 y después se acidificó con HCl 1 N. Se añadió éter (250 ml) y se separaron las capas, se lavaron con agua, salmuera

ES 2 281 975 T3

y después se secaron (Na_2SO_4). La evaporación de los disolventes dio un sólido marrón (21,4 g) que se recrystalizó en EtOAc-MeOH para dar 2,6 g de sólido blanco puro como primera cosecha. La trituración de las aguas madres concentradas con éter dio 8,7 g de sólido blanquecino como segunda cosecha. La segunda cosecha se recrystalizó en EtOAc-MeOH y se combinó con la primera cosecha para dar un total de 11,1 g de compuesto del título en forma de un sólido blanco: p.f. 255-256°C;

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 2,73 (2H, m), 3,64 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,0 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,23 (1H, s ancho), 7,36 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz); EM m/e 384(MH^+).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_3$: C, 56,34; H, 3,41; N, 3,65. Encontrado: C, 56,18; H, 3,58; N, 3,48.

Ejemplo 21

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxiethyl)-6-trifluorometil-2(1H)-quinolinona (31b, $R^3 = \text{CF}_3$, $n = 2$)

El compuesto del Ejemplo 20, Etapa C, se hizo reaccionar por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 20, Etapa E, para dar el compuesto del título.

P.f. 219-221°C;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,23 (1H, s), 7,11 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,79 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (t, 2H); EM m/e 397 (MH^+).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3$: C, 57,37, H, 3,80, N, 3,52. Encontrado: C, 57,31, H, 3,94, N, 3,38.

Ejemplos 22 - 33

Procedimiento general para preparar los compuestos de las Fórmulas (34) y (35)

Etapa A

Acilación de la aminobenzofenona de fórmula (1)

Se añadió cloruro de acilo solo (1,2 equivalentes) a una solución fría (0°C) y agitada de la aminobenzofenona de fórmula (1) (1 equivalente) y piridina anhidra (1,3 equivalentes) en CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 a 3 horas. La reacción se acidificó con HCl 1 N, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera y después se secó (MgSO_4). La evaporación del CH_2Cl_2 dio la correspondiente amida de fórmula general (32).

Etapa B

Ciclación de la amida de fórmula (32)

Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amiduro potásico (0,5 M en tolueno, 3 equivalentes) a una solución fría (-78°C) y agitada de la amida de fórmula (32) (1 equivalente) en THF anhidro y se mantuvo a -78°C durante 3 horas. El tratamiento ácido con HCl 1 N y seguido de extracción con EtOAc dio la quinolina de fórmula (33).

Etapa C

Deshidratación de la quinolina de fórmula (33)

Una suspensión agitada del compuesto bruto de fórmula (33) en tolueno se trató con una solución de HBr al 35% en ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4) y después se evaporó para dar la quinolina de fórmula (34).

Etapa D

Desmetilación del compuesto de fórmula (34)

Una mezcla sola de la quinolina de fórmula (34) bruta (1 equivalente) y clorhidrato de piridinio (5 equivalentes) se calentó a 185°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc para dar el correspondiente compuesto hidroxilado de fórmula (35).

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 22

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-6-trifluorometil-2(1H)-quinolinona (34a, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -metoxifenilo, $n = 0$)

P.f. 130-135°C;

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,36-7,25 (3H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,77 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,62 (s, 3H); EM m/e 459 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{24}H_{17}ClF_3NO_3$: C, 62,69, H, 3,73, N, 3,05. Encontrado: C, 62,74, H, 3,92, N, 2,89.

Ejemplo 23

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (34b, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -metoxifenilo, $n = 1$)

P.f. 110-114°C;

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47-7,43 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz y 8,7 Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,23 (s, 1H), 7,00-6,92 (m, 3H), 6,70 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,78 (dd, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H); EM m/e 473 (MH^+).

Ejemplo 24

(Producto intermedio)

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (34c, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -nitrofenilo, $n = 0$)

P.f. 218-22°C;

1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,33-7,29 (dd, 1H, $J = 2,7$ y 8,7 Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); EM m/e 474 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{23}H_{14}ClF_3N_2O_4$: C, 58,18, H, 2,97, N, 5,90. Encontrado: C, 57,70, H, 3,20, N, 5,65.

Ejemplo 25

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (34d, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -aminofenilo, $n = 0$)

P.f. 287°C;

1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 6,94-6,79 (dd, 1H, $J = 3,6$ y 8,7 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); EM m/e 444 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{23}H_{16}ClF_3NO_2$: C, 62,10, H, 3,63, N, 6,30. Encontrado: C, 61,89, H, 3,81, N, 6,06.

Ejemplo 26

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-metil-6-trifluorometil-2(1H)-quinolinona (34e, $n = 0$, $R^8 = Me$, $R^3 = CF_3$)

Una solución del correspondiente compuesto de fórmula (33) (5,63 mmol), HBr al 33% en AcOH (38,3 mmol) y 10 ml de AcOH se calentó a 75°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (50 ml) y después se agitó durante 12 horas. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O y se secó a vacío. El sólido marrón pálido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto en forma de un sólido blanco (0,550 g, 27% de rendimiento).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,03 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,12 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 10,93 (s ancho, 1H); EM m/e 368 (MH^+);

Análisis calculado para $C_{18}H_{13}ClF_3NO_2 \cdot 0,33H_2O$: C, 58,79; H, 3,56; N, 3,81. Encontrado: C, 58,89; H, 3,82; N, 3,53.

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 27

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35a, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 3,4$ -dime-
toxicifenilo, $n = 0$)

P.f. 140-142°C;

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,29-7,25 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz y $J = 8,7$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,87-6,76 (2H, m), 6,63 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (3H, s); EM m/e 489 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{25}H_{19}ClF_3NO_4$: C, 61,30, H, 3,91, N, 2,86. Encontrado: C, 61,42, H, 3,89, N, 2,75.

Ejemplo 28

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-dihidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35b, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 2,4$ -dihidroxifenilo, $n = 0$)

P.f. 295°C (desc.);

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,73 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31-7,27 (2H, dd, $J = 2,7$ y $J = 8,7$ Hz), 7,03-7,00 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,53-6,49 (2H, m); EM m/e 462 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{22}H_{13}ClF_3NO_4$: C, 59,01, H, 2,93, N, 3,13. Encontrado: C, 58,38, H, 3,15, N, 2,96.

Ejemplo 29

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35c, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -hidroxifenilo, $n = 0$)

P.f. 220-240°C;

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 6,97-6,88 (4H, dd, $J = 8,7$ y 1,9 Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,77 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,62 (s, 3H); EM m/e 459 (MH^+).

Ejemplo 30

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-[(4-hidroxifenil)metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35d, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -hidroxifenilo, $n = 1$)

P.f. 242-250°C;

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,73 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,42-7,27 (m, 2H), 6,70-6,87 (m, 2H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,56 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,91-3,51 (2H, dd, $J = 13,8$ y 14,7 Hz); EM m/e 445 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{23}H_{15}ClF_3NO_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 60,68, H, 3,52, N, 3,08. Encontrado: C, 60,71, H, 3,91, N, 2,82.

Ejemplo 31

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-acetamidofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35e, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -acetamidofenilo, $n = 0$)

P.f. 240-260°C;

1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,77 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); EM m/e 472 (MH^+).

Análisis calculado para $C_{24}H_{16}ClF_3N_3O_3$: C, 56,59, H, 3,93, N, 5,50. Encontrado: C, 57,21, H, 3,73, N, 5,28.

Ejemplo 32

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35f, $R^3 = CF_3$, $R^8 = 4$ -aminofenilo, $n = 0$)

P.f. 222-224°C;

ES 2 281 975 T3

¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 2,7 y 8,4 Hz), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz); EM m/e 446,8 (MH⁺).

Análisis calculado para C₂₂H₁₄ClF₃N₂O₃: C, 59,14, H, 3,16, N, 6,27. Encontrado: C, 60,27, H, 3,52, N, 6,32.

5

Ejemplo 33

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-6 (trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35g, R³ = CF₃, R⁸ = 4-hidroxifenilo, n = 2)

10

P.f. 205-207°C;

¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,73-7,69 (1H, dd, J = 1,8 y 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,38-7,35 (dd, 1H, J = 2,7 y 6,2 Hz), 7,23 (1H, s), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,78-6,60 (2H, dd, J = 8,7 y 7,3 Hz), 2,68 (m, 4H); EM m/e 459 (MH⁺).

15

Análisis calculado para C₂₄H₁₇ClF₃NO₃·1,5H₂O: C, 59,16, H, 4,11, N, 2,88. Encontrado: C, 58,71, H, 3,78, N, 2,86.

20 Ejemplo 34

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-metil-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (35h, n = 0, R⁸ = Me, R³ = CF₃)

EM m/z: 352 (MH⁻);

25

IR (KBr) 3183, 1655, 1321, 1263, 1122 cm⁻¹;

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,6, 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,92 (1H, s), 12,26 (1H, s);

30

Análisis calculado para C₁₇H₁₁ClF₃NO₂·0,5H₂O: C, 56,26; H, 3,33; N, 3,86. Encontrado: C, 56,57; H, 3,16; N, 3,81.

Ejemplo 35

35

(Producto intermedio)

3-[4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]acrilonitrilo (36a, R = H, X = CN, R³ = CF₃)

40

A una suspensión fría (0°C) de NaH (al 60% en aceite mineral, 33 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 ml), se añadió gota a gota cianometilfosfonato de dietilo (63 µl, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y se añadió una solución de 2-cloro-6,8-dihidro-6-hidroxi-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-7-ona preparada en el Ejemplo 10, Etapa A (120 mg, 0,33 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción roja se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y después se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio un aceite amarillo que después se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (71 mg, 56%):

50

P.f. > 265°C; EM m/e 389 (M-H)⁻.

Análisis calculado para C₁₉H₁₀ClF₃N₂O₂: C, 58,40; H, 2,58; N, 7,17. Encontrado: C, 58,16; H, 2,81; N, 6,87.

55

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,70 (s, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3333, 2224, 1656, 1625, 1585, 1321, 1265, 1118, 1073.

Ejemplo 36

60

(Producto intermedio)

3-[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]acrilonitrilo (36b, R = Me, X = CN, R³ = CF₃)

65

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de fórmula (5) preparado en el Ejemplo 4, siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 35.

ES 2 281 975 T3

P.f. > 250°C; EM m/e 403 (M-H)⁻.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,71 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,08 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,54 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,5 y 1,6 Hz), 12,41 (1H, s ancho). IR (KBr, cm⁻¹): 2216, 1665, 1321, 1127.

5

Ejemplo 37(a)

4-[4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3-buten-2-ona (37a, R = H, X = Ac, R³ = CF₃)

10

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 13 preparado en el Ejemplo 10, Etapa A, siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 35.

15

P.f. 186-188°C. EM m/e: 406 (M-H)⁻.

IR (KBr, cm⁻¹): 3185, 1656, 1629, 1322, 1284, 1169, 1125, 1076

Análisis calculado para C₂₀H₁₃ClF₃NO₃: C, 58,91; H, 3,21; N, 3,43. Encontrado: C, 58,64; H, 3,05; N, 3,23.

20

Ejemplo 37(b)

4-[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3-buten-2-ona (37b, R = Me, X = Ac, R³ = CF₃)

25

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 5 preparado en el Ejemplo 4 siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 5.

30

P.f. 232-234°C. EM m/e: 422 (MH⁺).

IR (KBr, cm⁻¹): 2844, 1686, 1625, 1656, 1588, 1320.

Análisis calculado para C₂₁H₁₅ClF₃NO₃: C, 59,80; H, 3,58; N, 3,32. Encontrado: C, 59,60; H, 3,56; N, 3,22.

35

Ejemplo 38

Oxima del 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído (38a, R = H, R³ = CF₃)

40

A una suspensión de 2-cloro-6,8-dihidro-6-hidroxi-11-(trifluorometil)-7H-[1]benzopirano[3,4-c]quinolin-7-ona preparada en el Ejemplo 10, Etapa A (41 mg, 0,11 mmol) en THF (10 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (9,3 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El THF se evaporó y se añadió agua. El precipitado amarillo claro se recogió y se secó al aire para dar el compuesto del título (36 mg, 85%): p.f. 195-198°C (desc.);

45

EM m/e 383 (MH⁺).

Análisis calculado para C₁₇H₁₀ClF₃N₂O₃: C, 53,35; H, 2,63; N, 7,32. Encontrado: C, 53,18; H, 4,55; N, 6,87.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,20 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,87 (s ancho, 1H), 11,30 (s, 1H), 12,46 (s ancho, 1H). IR (KBr, cm⁻¹): 3247, 1661, 1629, 1322, 1265, 1168, 1121, 1076.

55

Ejemplo 39

Oxima del 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído (38b, R = Me, R³ = CF₃)

60

Una suspensión agitada del compuesto preparado en el Ejemplo 4 (80 mg, 0,21 mmol), NH₂OH.HCl (18 mg, 0,25 mmol) y NaOAc anhidro (20 mg, 0,25 mmol) en etanol absoluto (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. El etanol se evaporó en el rotavapor y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua, salmuera y después se secó (Na₂SO₄). La evaporación del EtOAc seguido de trituración del producto bruto con éter dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56 mg): p.f. 255-258°C; IR (KBr, cm⁻¹) 3207, 1669, 1323, 1267, 1122;

65

ES 2 281 975 T3

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,66 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,22 (t H, d, J = 8,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,53 (2H, dd, J = 8,9 y 2,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,7 y 1,7 Hz), 7,97 (1H, s), 11,29 (1H, s), 12,50 (1H, s ancho): EM 397 (MH⁺).

5 Ejemplo 40

Éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético (30b, R^a = Me, R³ = CF₃)

10 Etapa A

2-Cloro-7,9-dihidro-12-(trifluorometil)-[1]benzoxepino[4,5-c]quinolin-6,8-diona (39, R³ = CF₃)

15 Una mezcla agitada del ácido carboxílico de la fórmula (30a, R^a = H, R³ = CF₃) (1,20 g, 3,0 mmol) y una cantidad catalítica de p-TsOH se calentó a reflujo en tolueno durante 4 horas. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor. El residuo se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto lactona del título (783 mg, 69%):

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,23 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,26 (1H, d, J = 13,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,92 (2H, m), 12,62 (1H, d ancho); EM m/e 380 (MH⁺).

Etapa B

25 *Éster de metilo del ácido 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinaacético (30b, R^a = Me, R⁸ = CF₃)*

30 El intento de purificación de la lactona 2-cloro-7,9-dihidro-12-(trifluorometil)-[1]benzoxepino[4,5-c]quinolin-6,8-diona preparada en la Etapa A, por cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de CH₂Cl₂-MeOH como eluyente dio el éster del compuesto del título.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,17 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,47 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,53 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,18 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, dd, 8,7, 2,7 Hz), 10,0 (1H, s), 12,4 (1H, s ancho); EM m/e 412 (MH⁺).

Ejemplo 41

40 *4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (40, R = R¹ = Me, R³ = CF₃)*

45 Una solución de metil-litio (1 M en THF, 1,6 ml, 1,6 mmol) se añadió a una solución fría (-78°C) y agitada de 2-cloro-7,9-dihidro-12-(trifluorometil)-[1]benzoxepino[4,5-c]quinolin-6,8-diona preparada en el Ejemplo 40, Etapa A (16 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, se quitó el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 16 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice CH₂Cl₂/MeOH 19:1) para dar el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color beige:

50 EM m/z: 412 (MH⁺);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,95 (6H, s), 2,6 (2H, dd), 7,0 (1H, d), 7,1 (1H, s), 7,2 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,8 (1H, d), 9,95 (1H, s), 12,5 (1H, s).

55 Ejemplo 42

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxi-2-propilsililoxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (43, R³ = CF₃)

60 Etapa A

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-triisopropilsililoxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (41, R³ = CF₃)

65 Se añadió cloruro de triisopropilsililo solo (0,293 ml, 1,37 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución agitada del compuesto del Ejemplo 20 e imidazol (0,134 g, 1,97 mmol, 1,5 equivalentes) en DMF anhidra (10 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en HCl acuoso 1 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice

ES 2 281 975 T3

(hexano/acetato de etilo 3:1-2:1) para dar 0,357 g de un aceite viscoso transparente (50% de rendimiento). Se obtuvo una muestra analítica del compuesto del título por cristalización en acetato de etilo/hexano: p.f. 209-210°C.

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,91 (21H, s), 2,58 (2H, m), 3,63 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,8), 7,06 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 2,6), 7,40 (1H, dd, J = 8,7, 2,3), 7,51 (1H, d, J = 8,6), 7,78 (1H, dd, J = 8,6, 1,7), 9,92 (1H, s), 12,26 (1H, s); EM m/e 540 (MH⁺).

Etapa B

10 *4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-triisopropilsililoxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (42, R³ = CF₃)*

15 Se añadió n-butil-litio (0,593 ml, 0,950 mmol, 2,1 equivalentes, 1,6 M/hexano) a una solución agitada de la quinolinona de la Etapa A (0,244 g, 0,453 mmol) en THF a -78°C. Después de 15 minutos se añadió yodometano solo y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa de HCl 1 N (10 ml) y se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1-3:1) para dar 0,202 g de compuesto del título en forma de un sólido blanco (81% de rendimiento).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,92 (21H, s), 2,63 (2H, m), 3,66 (2H, t, J = 7,4), 3,75 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,8), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 2,7), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 2,6), 7,78 (1H, d, J = 8,9), 7,91 (1H, dd, J = 9,0, 1,9), 9,95 (1H, s).

Etapa C

25 *4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (43, R³ = CF₃)*

30 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,380 ml, 0,308 mmol, 2 equivalentes, 1,0 M/THF) a una solución agitada de la quinolinona de la Etapa B (0,105 g, 0,190 mmol) en THF (10 ml). Después de 12 horas, la mezcla de reacción bruta se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, metanol/cloroformo al 2,5%) para dar 74 mg de un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar 0,064 g (86% de rendimiento) del compuesto del título: p.f. 229-230°C.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,56 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,8), 7,14 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 2,6), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 2,7), 7,77 (1H, d, J = 8,8), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,0), 9,91 (1H, s); EM m/e 398 (MH⁺);

40 Análisis calculado para C₁₉H₁₅ClF₃NO₃: C, 57,37; H, 3,80; N, 3,52. Encontrado: C, 57,69; H, 3,88; N, 3,28.

Ejemplo 43

45 *4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (44, R³ = CF₃)*

50 Una mezcla del compuesto de quinolinona preparada en el Ejemplo 42, Etapa B (0,202 g, 0,365 mmol), sulfato de dimetilo (0,038 ml, 0,402 mmol, 1,1 equivalentes), y carbonato de potasio (0,056 g, 0,402 mmol, 1,1 equivalentes) en acetona (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se vertió en H₂O (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La quinolinona sililada bruta (0,228 g) se usó en la reacción posterior sin purificación o caracterización.

55 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,802 ml, 0,802 mmol, 2 equivalentes, 1,0 M/THF) a una solución agitada de la quinolinona sililada (0,228 g, 0,401 mmol) en THF (10 ml). Después de 12 horas, la mezcla de reacción bruta se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1-1:2) para dar 0,148 g de un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar 0,139 g (84% de rendimiento) del compuesto del título: p.f. 175-176°C.

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,48 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, t, 5,4), 7,06 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 9,0), 7,35 (1H, d, J = 1,3), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,7), 7,77 (1H, d, J = 8,8), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 1,9); EM m/e 412 (MH⁺);

65 Análisis calculado para C₂₀H₁₇ClF₃NO₃: C, 58,33; H, 4,16; N, 3,40. Encontrado: C, 58,30; H, 4,07; N, 3,18.

ES 2 281 975 T3

Ejemplo 44

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxi-etil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (43, R³ = CF₃)

5 Etapa A

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-triisopropilsililoxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (41, R³ = CF₃)

Se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,293 ml, 1,37 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución agitada de la quinolinona 31a preparada en el Ejemplo 20 e imidazol (0,134 g, 1,97 mmol, 1,5 equivalentes) en DMF anhidra (10 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en HCl 1 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1-2:1) para dar 0,357 g de un aceite viscoso transparente (50% de rendimiento). Se obtuvo una muestra analítica por cristalización en acetato de etilo/hexano: p.f. 209-210°C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,91 (21H, s), 2,58 (2H, m), 3,63 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,8), 7,06 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 2,6), 7,40 (1H, dd, J = 8,7, 2,3), 7,51 (1H, d, J = 8,6), 7,78 (1H, dd, J = 8,6, 1,7), 9,92 (1H, s), 12,26 (1H, s); EM m/e 540 (MH⁺).

20

Etapa B

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-triisopropilsililoxietil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (42, R³ = CF₃)

Se añadió n-butil-litio (0,593 ml, 0,950 mmol, 2,1 equivalentes, 1,6 M/hexano) a una solución agitada de la quinolinona 41 (0,244 g, 0,453 mmol) preparada en la Etapa A, en THF a -78°C. Después de 15 minutos, se añadió yodometano solo y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, la reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1-3:1) para dar 0,202 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco (81% de rendimiento).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,92 (21H, s), 2,63 (2H, m), 3,66 (2H, t, J = 7,4), 3,75 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,8), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 2,7), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 2,6), 7,78 (1H, d, J = 8,9), 7,91 (1H, dd, J = 9,0, 1,9), 9,95 (1H, s).

35

Etapa C

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxi-etil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (43, R³ = CF₃)

40

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,380 ml, 0,308 mmol, 2 equivalentes, 1,0 M/THF) a una solución agitada de la quinolinona 42 (0,105 g, 0,190 mmol) preparada en la Etapa B, en THF (10 ml). Después de 12 horas, la mezcla de reacción bruta se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, metanol/cloroformo al 2,5%) para dar 74 mg de un sólido blanco. El sólido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar 0,064 g (86% de rendimiento) del compuesto del título: p.f. 229-230°C.

45

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,56 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,8), 7,14 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 2,6), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 2,7), 7,77 (1H, d, J = 8,8), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,0), 9,91 (1H, s); EM m/e 398 (MH⁺);

50

Análisis calculado para C₁₉H₁₅ClF₃NO₃: C, 57,37; H, 3,80; N, 3,52. Encontrado: C, 57,69; H, 3,88; N, 3,28.

55

Ejemplo 45

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-metil-3-(2-hidroxi-etil)-6-trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (44, R³ = CF₃)

Una mezcla de la quinolinona 42 preparada en el Ejemplo 44, Etapa B (0,202 g, 0,365 mmol), sulfato de dimetilo (0,038 ml, 0,402 mmol, 1,1 equivalentes), y carbonato potásico (0,056 g, 0,402 mmol, 1,1 equivalentes) en acetona (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se vertió en H₂O (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. La quinolinona bruta (0,228 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación o caracterización.

65

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,802 ml, 0,802 mmol, 2 equivalentes, 1,0 M/THF) a una solución agitada de la quinolinona preparada antes (0,228 g, 0,401 mmol) en THF (10 ml). Después de 12 horas, la mezcla de reacción

ES 2 281 975 T3

bruta se vertió en H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1-1:2) para dar 0,148 g de un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar 0,139 g (84% de rendimiento) del compuesto del título: p.f. 175-176°C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,48 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, t, 5,4), 7,06 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 9,0), 7,35 (1H, d, J = 1,3), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,7), 7,77 (1H, d, J = 8,8), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 1,9); EM m/e 412 (MH⁺);

Análisis calculado para C₂₀H₁₇ClF₃NO₃: C, 58,33; H, 4,16; N, 3,40. Encontrado: C, 58,30; H, 4,07; N, 3,18.

Ejemplo 46

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-3-metil-6-trifluorometil-2(1H)-quinolinona

Una solución del compuesto 33 (R³ = CF₃, R⁸ = H, n = 1) (5,63 mmol), HBr al 33% en AcOH (38,3 mmol) y 10 ml de AcOH se calentó a 75°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H₂O (50 ml) y después se agitó durante 12 horas. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó a vacío. El sólido marrón pálido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco (0,550 g, 27% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 10,93 (s ancho, 1H); EM m/e 368 (MH⁺);

Análisis calculado para C₁₈H₁₃ClF₃NO₂·0,33 H₂O: C, 58,79; H, 3,56; N, 3,81. Encontrado: C, 58,89; H, 3,82; N, 3,53.

Ejemplo 47

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxietyl)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (31a, R³ = CF₃, n = 2)

Etapa A

3-(2-Hidroxietyl)-4-hidroxi-6-clorocumarina (45)

A una solución de γ-butirolactona (15,5 g, 178,0 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se añadió una solución de LiHMDS 1,0 M en THF (356 ml, 356 mmol), y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1,5 horas. Se añadió una solución de éster de metilo del ácido 5-clorosalicílico (16,6 g, 98% de pureza, 89,0 mmol) en THF (95 ml). Después de agitar 1 hora a 0°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche para asegurar que se completa la reacción. Después de enfriar a 0°C se añadió lentamente HCl concentrado (12 N, 150 ml) para llevar el pH a 1. La solución de la reacción se agitó hasta que el análisis por HPLC indicaba la ausencia del ceto-éster intermedio. A la mezcla se añadieron 400 ml de CH₂Cl₂ y 300 ml de H₂O; la fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para dar un sólido. Se añadió heptano (165 ml) a una solución del sólido en THF (290 ml) para cristalizar el producto. Después de enfriar 0-5°C durante aproximadamente 3 horas, el producto se aisló por filtración y se lavó con heptano. Después de secar a vacío, se obtuvieron 13,9 g (66% de rendimiento) del compuesto del título en forma de cristales blanquecinos. P.f. 185-186°C; EM m/z 240;

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 7,84 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 6,6 Hz); RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) δ 162,6, 159,9, 150,5, 131,4, 127,9, 122,4, 118,2, 117,8, 103,2, 59,4, 27,6; IR (cm⁻¹) 3247,2, 2945,1, 2458,6, 1664,9, 1623,9, 1572,7, 1311,5, 1378,1, 1070,8, 825,0.

Etapa B

2,3-Dihidro-8-cloro-4H-furobenzopiran-4-ona (46)

A una solución de 3-(2-hidroxietyl)-4-hidroxi-6-clorocumarina (45) (8 g, 33,3 mmol) en tolueno (360 ml) a temperatura ambiente se añadió p-TSA (0,95 g, 5,0 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo con eliminación de agua usando un condensador de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico dos veces. Se separó el tolueno por destilación a presión atmosférica hasta un volumen final de 32 ml. Después de enfriar a 70°C, el producto empezó a cristalizar. La suspensión cristalina se mantuvo entre 55-65°C durante 30 minutos, seguido de enfriamiento a 0-5°C. El producto se aisló por filtración, se lavó con tolueno frío, y se secó a vacío. Se obtuvieron un total de 5,5 g (74% de rendimiento) del compuesto del título en forma de cristales blanquecinos. P.f. 144-146°C; EM m/z 223 (M+H);

ES 2 281 975 T3

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,58 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,90 (t, 2H, J = 9,3 Hz), 3,21 (t, 2H, J = 9,5 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 166,4, 160,3, 153,4, 132,6, 129,6, 122,4, 118,6, 113,8, 103,6, 74,9, 27,1; IR (cm⁻¹) 3073,1, 2975,8, 1721,2, 1644,4, 1490,8, 1403,7, 1270,6, 1111,8, 1040,1.

5 Etapa C

4-(4'-Trifluorometilfenilcarboxamida)-5-(2-hidroxi-5-cloro)-2,3-dihidrofurano (47)

10 A una solución de 2,3-dihidro-8-cloro-4H-furobenzopiran-4-ona (46) (1,02 g, 4,58 mmol) y 4-(trifluorometil) anilina (0,74 g, 4,58 mmol) en THF (50 ml) a -15°C se añadió LiHMDS (10,5 ml, 10,5 mmol, solución 1,0 M en THF). La solución roja transparente se agitó a -15°C hasta que el análisis por HPLC indicaba que quedaba <1% del compuesto (46) (aproximadamente 30 minutos). La mezcla de reacción se inactivó por la adición de una solución acuosa de NaH₂PO₄ (50 ml, al 10% en peso en H₂O). Después de la adición de MTBE (25 ml), las capas se separaron y la fase orgánica rica se lavó sucesivamente con NaH₂PO₄ (50 ml, al 10% en peso en H₂O) y solución saturada de salmuera. 15 Después de secar sobre Na₂SO₄, la solución se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja transparente (1,76 g, 100% de rendimiento) que cristalizó tras refrigeración. La adición de diclorometano (20 ml) dio cristales blancos, que se aislaron por filtración, se lavaron con diclorometano (10 ml) y se secaron para dar 1,6 gramos del compuesto del título (90% de rendimiento), P.f. 180-180,5°C; EM m/z 384 (M+H);

20 RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 9,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,24 (dd, 1 H, J = 2,2, 7,0 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 2,4, 7,1), 4,52 (t, 2H, J = 9,6 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 9,6 Hz); RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) δ 165,5, 159,7, 155,9, 144,7, 132,0, 131,3, 127,3, 123,7, 121,7, 121,2, 119,5, 110,1, 71,5, 32,9; IR (cm⁻¹) 3303,6, 2950,2, 1654,6, 1608,5, 1531,7, 1408,8, 1326,9, 1116,9, 1065,7, 840,4.

25 Etapa D

4-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxietil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona (31a, R³ = CF₃, n = 2)

30 Una solución de 4-(4'-trifluorometilfenil-carboxamida)-5-(2-hidroxi-5-cloro)-2,3-dihidrofurano (47) preparada en la Etapa C (1,76 g, 4,58 mmol) en MeOH (500 ml) se purgó con nitrógeno y se irradió con una lámpara de 450 W Hanovia a 30-40°C hasta que el análisis por HPLC indicaba que quedaba <1% del compuesto (47). Después el MeOH se concentró a vacío, y el aceite resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). Se formaron cristales después de agitar durante una hora a temperatura ambiente. Después de enfriar la suspensión a 0°C, los cristales se aislaron por filtración y se secaron. Después de enfriar la suspensión a 0°C, los cristales se aislaron por filtración y se secaron. Se 35 obtuvieron un total de 0,54 g (30% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino con una pureza por HPLC de 97% del área y tenía datos de característica físicas que eran idénticos a los del compuesto del Ejemplo 20.

40

45

50

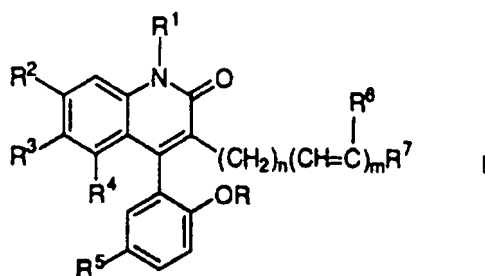
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

20 R y R¹ son cada uno de forma independiente hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, con la condición de que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

25 R⁵ es bromo, cloro o nitro;

R⁶ es hidrógeno o flúor;

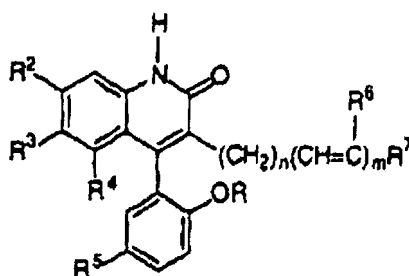
n es un número entero de 0 a 6;

30 m es un número entero 0 ó 1; y

R⁷ es CH₃, -CRR¹OH, -CHO, -C=NOH, -COCH₃ o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo;

35 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en la que

R es hidrógeno o metilo;

55 R², R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, con la condición de que R², R³ y R⁴ no sean todos hidrógeno;

R⁵ es cloro;

60 R⁶ es hidrógeno o flúor;

n es un número entero de 0 a 3;

65 m es un número entero 0 ó 1; y

R⁷ es CH₂OH, -CHO, -C=NOH o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo;

ES 2 281 975 T3

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R³ es trifluorometilo, R² y R⁴ son hidrógeno, y R⁷ es -CH₂OH; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R³ es trifluorometilo, R² y R⁴ son hidrógeno, y R⁷ es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, amino, acetilamino y trifluorometilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

(E)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

(Z)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

(E)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

(Z)-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2,4-dihidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[(4-hidroxifenil)metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-acetamidofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-metil-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3-buten-2-ona;

oxima del 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído;

oxima del 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-quinolinacarboxaldehído; y

ES 2 281 975 T3

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

5 6. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado del grupo constituido por:

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

10 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

15 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

20 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-[(4-hidroxifenil)-metil]-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona; y

25 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-aminofenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable no tóxica.

30 7. El compuesto de la reivindicación 1, que es la 4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es la 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2-hidroxi-1-propenil)-6-(trifluorometil)-2(1H)-quinolinona.

35 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, asociado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 10. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos sensibles a la apertura de los canales de potasio activados por calcio de alta conductancia en un mamífero que lo necesite.

45 11. El uso de la reivindicación 10, en el que dicho trastorno es isquemia, infarto cerebral, convulsiones, epilepsia, asma, síndrome del intestino irritable, migraña, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, disfunción sexual e incontinencia urinaria.

12. El uso de la reivindicación 10, en el que dicho trastorno es disfunción eréctil masculina.

13. El uso de la reivindicación 11, en el que dicho trastorno es infarto cerebral o lesión cerebral traumática.

50 14. El uso de la reivindicación 11, en el que dicho trastorno es disfunción sexual.

55

60

65