



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 246**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05800636 .2**

96 Fecha de presentación : **25.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809605**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54

Título: **Quinolinas como activadores alostéricos de receptores GABA-B.**

30

Prioridad: **01.11.2004 EP 04105429**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2010

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Thomas, Andrew, William;**
Masciadri, Raffaello;
Ratni, Hasane;
Norcross, Roger, David y
Malherbe, Parichehr

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

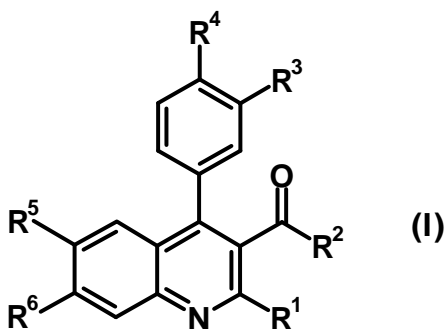
ES 2 348 246 T3

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).

DESCRIPCION

Quinolinas como activadores alostéricos de receptores GABA-B

La presente invención se refiere a compuestos de la
5 fórmula I



como se define en las reivindicaciones anexas.

Los compuestos excluidos del alcance de la fórmula I se
10 conocen por J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 3477-3480; J.
Heterocycl. Chem. 1976, 13, 131-133; J. Heterocycl. Chem.
1984, 21, 759-768; Synlett 2003, 203-206; Database Chemical
Abstracts, database accession no. 2002:977034; ChemDiv
Inc. Product Library (ChemDiv Inc., San Diego, CA, USA)
15 order-numbers: 3740-0533, 2085-0043, 2403-0022, 0663-0788,
0590-0585, fecha de publicación 25 abril 2003; Rare Chemicals
Catalogue (Rare-Chemicals GmbH, Gettorf, Germany), order-
numbers: AL F1 3064, AL F1 3041, AL F1 2090, AL F1 2089, AL
F1 2088, AL F1 2063, AL F1 3062, AL F1 2087, fecha de
20 publicación 27 Septiembre 2004.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales se distin-
guen por sus propiedades terapéuticamente valiosas. Se ha
encontrado que estos compuestos son activos sobre el receptor
GABA_B.

El ácido γ -aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitor más abundante, activa tanto los receptores ionotrópicos GABA_{A/C} como los metabotrópicos GABA_B (Hill y Bowery, *Nature* 290, 149-152, 1981). Los receptores GABA_B que están
5 presentes en la mayoría de regiones del cerebro de los mamíferos en los terminales presinápticos y en las neuronas postsinápticas intervienen en el ajuste fino de la transmisión sináptica inhibitora. Los receptores GABA_B presinápticos, gracias a la modulación de los canales de Ca⁺²
10 activados por un voltaje elevado (de tipo P/Q y N), inhiben la liberación de muchos neurotransmisores. Los receptores postsinápticos GABA_B activan el canal K⁺ rectificador fijado interiormente sobre la proteína G (GIRK) y regula la adenilil-ciclasa (Billington y col., *Trends Neurosci.* 24, 277-
15 282, 2001; Bowery y col., *Pharmacol. Rev.* 54, 247-264, 2002). Dado que los GABA_B están situados estratégicamente para modular la actividad de varios sistemas neurotransmisores, los ligandos de receptores GABA_B podrían desplegar una actividad potencialmente terapéutica potencial en el tratamiento
20 de la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia y trastornos cognitivos (Vacher y Bettler, *Curr. Drug Target, CNS Neurol. Disord.* 2, 248, 259, 2003; Bettler y col., *Physiol. Rev.* 84, 835-867, 2004).

Los receptores GABA_B nativos son estructuras heteromé-
25 ricas compuestas por dos tipos de subunidades, las subunidades GABA_BR1 y GABA_BR2 (Kaupmann y col., *Nature* 386, 239-246, 1997 y *Nature* 396, 683-687, 1998. La estructura del GABA_BR1 y R2 indica que pertenecen a una familia de

receptores fijados sobre la proteína G (GPCR), la llamada familia 3. Los demás GPCR que son miembros de la familia 3 incluyen a los glutamatos metabotrópicos (mGlu1-8), los receptores sensibles al calcio, vomeronasales, feromonas y los supuestos receptores gustativos (Pin y col., *Pharmacol. Ther.* 98, 325-354, 2003). La familia de receptores 3 (incluidos los receptores GABA_B) se caracteriza por dos dominios topológicos claramente separados: un dominio extracelular terminado en amino, excepcionalmente largo (ATD, 500-600 aminoácidos), que contiene un módulo de dionea para la fijación del agonista (sitio ortostérico) (Galvez y col., *J. Biol. Chem.* 275, 41166-41174, 2000) y los segmentos helicoidales 7TM más el dominio intracelular terminado en carboxilo, que interviene en la activación del receptor y en la fijación de la proteína G. El mecanismo de activación del receptor con el agonista en el heterodímero GABA_BR1R2 es único entre los GPCR. En el heterómero, solamente la subunidad GABA_BR1 se fija sobre el GABA, mientras que la GABA_BR2 es la que efectúa la fijación y la activación de la proteína G (Havlickova y col., *Mol. Pharmacol.* 62, 343-350; Kniazeff y col., *J. Neurosci.* 22, 7352-7361, 2002).

Schuler y col., *Neuron* 31, 47-58, 2001, han demostrado que los ratones "knock-out" (KO) GABA_BR1 presentan ataques espontáneos e hiperalgesia. Estos ratones KO han perdido todas las respuestas GABA_B bioquímicas y electrofisiológicas. Es interesante constatar que los ratones KO GABA_BR1 se muestran más ansiosos en dos paradigmas de ansiedad, a saber: los ensayos de la caja oscura (menos tiempo de luz) y de la

escalera (partes traseras menores y peldaños empujados). Muestran un claro desequilibrio del modelo de ejecución por evitación pasiva, que indica trastornos en los procesos de memoria. Además, los ratones KO GABA_BR1 muestran una mayor
5 hiperlocomoción e hiperactividad en el nuevo entorno. Se mapea el gen GABA_BR1 hasta el cromosoma 6p21.3, que está dentro de la clase I de HLA, una región que guarda relación con la esquizofrenia, la epilepsia y la dislexia (Peters y col., Neurogenetics 2, 47-54, 1998). Mondabon y col., Am. J.
10 Med. Genet. 122B/1, 134, 2003, han sugerido una débil asociación del gen GABA_BR1 del polimorfismo Ala20Val con la esquizofrenia. Por otro lado, Gassmann y col., J. Neurosci. 24, 6086-6097, 2004, han demostrado que los ratones KO GABA_BR2 sufren ataques espontáneos, hiperalgesia, actividad
15 hiperlocomotora y graves trastornos de memoria, comparables a los de los ratones KO GABA_BR1. Por consiguiente, los receptores heteroméricos GABA_BR1R2 son los que intervienen en estos fenotipos.

El baclofeno (Lioresal[®], β-clorofenil-GABA), un ago-
20 nista de receptor selectivo de GABA_B que tiene una EC₅₀ = 210 nM en el receptor nativo, es el único ligando que se ha utilizado desde 1972 en estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad y la rigidez de músculos esqueléticos en pacientes que han sufrido una lesión de columna vertebral,
25 esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral. La mayoría de los estudios preclínicos y clínicos con el baclofeno y agonistas de receptores GABA_B se han centrado en el tratamiento del dolor neuropático y de las

ansias asociadas con la cocaína y la nicotina (Misgeld y col., Prog. Neurobiol. 46, 423-262, 1993; Enna y col., Life Sci. 62, 1525-1530, 1998; McCarson y Enna, Neuropharmacology 38, 1767-1773, 1999; Brebner y col., Neuropharmacology 38, 1797-1804, 1999; Paterson y col., Psychopharmacology 172, 179-186, 2003). En los pacientes que sufren trastornos de pánico, el baclofeno ha demostrado ser significativamente eficaz en reducir el número de ataques de pánico y los síntomas de ansiedad, tal como se ha evaluado con la escala de ansiedad de Hamilton, la escala de ansiedad de Zung y la subescala de nerviosismo R de Katz (Breslow y col., Am. J. Psychiatry 146, 353-356, 1989). En un estudio con un pequeño grupo de veteranos aquejados de trastornos de estrés postraumático crónico, asociado con los combates (PTSD), el tratamiento con baclofeno se ha observado que es eficaz y bien tolerado. Como resultado del mismo se observan mejoras significativas en todos los síntomas de PTSD, de forma más notable la prevención, la insensibilidad emocional y los síntomas de hiperexcitación y también una reducción de la ansiedad y depresión concomitantes (Drake y col., Ann. Pharmacother. 37, 1177-1181, 2003). En un estudio preclínico, el baclofeno fue capaz de invertir la reducción de inhibición prepulsante (PPI) de la respuesta acústica inicial inducida por la dizocilpina, pero no la inducida por la apomorfina en el modelo de psicosis de PPI en ratas (Bortolato y col., Psychopharmacology 171, 322-330, 2004). Por consiguiente, el agonista de receptor GABA_B tiene un potencial para la terapia farmacológica de trastornos psicóticos. Por desgracia, el

5 baclofeno tiene un gran número de efectos secundarios, incluida la mala penetración a través de la barrera hematoencefálica, la duración muy corta de la acción y un estrecho margen terapéutico (relajación muscular, sedación y tolerancia), lo cual limita su utilidad.

Urwiler y col., Mol. Pharmacol. 60, 963-971, 2001, han publicado una nueva clase de ligandos receptores de GABA_B, denominados moduladores alostéricos positivos, CGP7930 [2,6-di-tert-butil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenol] y su
10 análogo aldehído CGP13501. Por sí mismos, estos ligandos no tienen efecto sobre los receptores GABA_B, pero en combinación con el GABA endógeno, incrementan tanto la potencia como la eficacia máxima del GABA en los GABA_BR1R2 (Pin y col., Mol. Pharmacol. 60, 881-884, 2001). Es interesante anotar que un
15 estudio reciente del CGP7930 (Binet y col., J. Biol. Chem. 279, 29085-29091, 2004) ha puesto de manifiesto que este modulador positivo activa directamente los siete dominios transmembrana (7TMD) de la subunidad GABA_BR2. Mombereau y col., Neuropsychopharmacology 1-13, 2004, han descrito
20 recientemente los efectos ansiolíticos del tratamiento agudo y crónico con el modulador positivo del receptor GABA_B, GS39783 (N,N-diciclopropil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidina-4,6-diamina) (Urwiler y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 307, 322-330, 2003) en los modelos experimentales de ansiedad
25 de la caja oscura y del laberinto cero elevado. No se observa tolerancia después de un tratamiento crónico (21 días) con el GS39783 (10 mg/kg, vía oral, una vez al día). Dado que los intensificadores GABA_B no tienen efecto sobre la actividad en

ausencia del GABA, pero intensifican alostéricamente la afinidad del receptor GABA_B para con el GABA endógeno, se espera que estos ligandos tengan un mejor perfil de efectos secundarios que el baclofeno. Es manifiesto que el GS39783 en 5 dosis de 0,1-200 mg/kg, por vía oral, no tiene efecto alguno sobre la actividad locomotora espontánea, barra rotatoria, temperatura corporal y ensayo de tracción, si se compara con el baclofeno, que presenta estos efectos en una dosis de 2,5-15 mg/kg, por vía oral. El GS39783 no tiene efecto alguno en 10 la actividad cognitiva, tal como se demuestra en un ensayo de conducta de prevención pasiva en ratones y ratas. Además, el GS39783 despliega efectos de tipo ansiolítico en los paradigmas de ensayo laberinto plus elevado (rata), laberinto cero elevado (ratones y ratas) e hipertermia inducida por 15 estrés (ratones). Por consiguiente, el GS39783 constituye un nuevo ansiolítico sin efectos secundarios como los asociados al baclofeno o a las benzodiazepinas (Cryan y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 310, 952-963, 2004). La investigación preclínica del CGP7930 y del GS39783 ha puesto de manifiesto que 20 ambos compuestos son eficaces para terminar con la autoadministración de cocaína en las ratas (Smith y col., Psychopharmacology 173, 105-111, 2004). El modulador positivo, el CGP7930, ha sido objeto de estudios preclínicos para tratar la enfermedad del reflujo gastro-esofágico (GERD) 25 y se ha observado que es eficaz (WO 03/090731: Uso de moduladores positivos de receptores GABA_B en trastornos gastro-intestinales).

Se han descrito moduladores alostéricos positivos para otro grupo de 3 GPCR que incluyen el receptor mGlu1 (Knoflach y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 13402-13407, 2001; Wichmann y col., Farmaco 57, 989-992, 2002), el receptor sensible al calcio (NPS R-467 y NPS R-568) (Hammerland y col., Mol. Pharmacol. 53, 1083-1088, 1998) (US 6,313, 146), el receptor mGlu2 [LY487379, N-(4-(2-metoxifenoxi)-fenil-N-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)-pirid-3-ilmetilamina y sus análogos] (WO 01/56990: Potenciadores de receptores de glutamato) y el receptor mGlu5 (CPPHA, N-{4-cloro-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-2-hidroxibenzamida) (O'Brien y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 27, 27 de enero de 2004). Es interesante anotar que se ha demostrado que estos moduladores positivos se fijan sobre un nuevo sitio alostérico, ubicado dentro de la región 7TMD, de este modo intensifican la afinidad del agonista ya que estabilizan el estado activo de la región 7TMD (Knoflach y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 13402-13407, 2001; Schaffhauser y col., Mol. Pharmacol. 64, 798-810, 2003). Además, el NPS R-467, el NPS R-568 (Tecalcet) y los compuestos afines constituyen los primeros moduladores alostéricos positivos que consiguen entrar en los ensayos clínicos, debido a su modo de acción alostérico.

Son objetos de la invención los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, la obtención de los compuestos de la fórmula I y de las sales de los mismos, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la invención es el uso del compuesto de la fórmula I o de un compuesto elegido entre el grupo formado por:

- 1-(6-cloro-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
- 5 1-(6-bromo-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
- 1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
- 1-(2,6-dimetil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona; y
- 1-(2-metil-4-fenil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il)-etanona,
- 10 y las sales de adición de ácido aceptables de los mismos para la fabricación de dichos medicamentos útiles para el control o prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente, tales como la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos
- 15 cognitivos, espasticidad y rigidez de la musculatura esquelética, lesión de la columna vertebral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y las ansias asociadas con la cocaína y la nicotina, la psicosis, trastornos de pánico, trastornos de estrés
- 20 postraumático o trastornos gastrointestinales y también para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen aislados o

25 combinados.

Tal como se emplea en esta descripción, el término "arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente. Los arilos preferidos incluyen, pero no se

limitan a: fenilo o naftilo eventualmente sustituidos, así como aquellos grupos arilo ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los ejemplos de sustituyentes de los grupos arilo son hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalcoxilo C₁-C₇, alcoxilo-alquilo C₁-C₇, alquilsulfonilo C₁-C₇, di(alquilo C₁-C₇)amino o cicloalquilo C₃-C₈.

"Arioxilo" indica un grupo arilo en el que el grupo arilo ya definido anteriormente y el grupo arilo está conectado a través de un átomo de oxígeno. El arioxilo preferido es el PhO-.

"Alquilo C₁-C₇" indica un grupo de cadena carbonada lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

"Haloalquilo C₁-C₇" significa un grupo alquilo C₁-C₇ ya definido anteriormente, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilo C₁-C₇ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalquilos C₁-C₇ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

"Alcoxilo C₁-C₇" significa un grupo en el que el resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y el grupo alquilo está unido mediante un átomo de oxígeno. Los

alcoxis preferidos son el MeO- y el Et-O así como aquellos restos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

"Haloalcoxi C₁-C₇" significa un grupo alcoxi C₁-C₇ ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han
5 sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalcoxi C₁-C₇ incluyen, pero no se limitan a: metoxi o etoxi, sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalcoxi C₁-C₇ preferidos son el
10 difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

"Halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

"Alcoxi-alquilo C₁-C₇" significa un grupo alquilo C₁-C₇ ya definido antes, que está sustituido por un grupo alcoxi C₁-C₇ ya definido antes.

15 "Alquilsulfonilo C₁-C₇" significa un grupo sulfonilo sustituido por un grupo alquilo C₁-C₇ ya definido antes. Los ejemplos de alquilsulfonilo C₁-C₇ incluyen, pero no se limitan a: metilsulfonilo y etilsulfonilo así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

20 "Di(alquil C₁-C₇)amino" significa un grupo -NR⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸ son grupos alquilo C₁-C₇ ya definidos anteriormente. Los ejemplos de grupos di(alquil C₁-C₇)amino incluyen, pero no se limitan a: di(metil)amino, di(etil)amino, metil-etilamino, así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.
25

"Hidroxi" indica un grupo -OH.

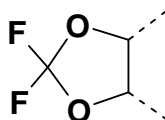
"Cicloalquilo C₃-C₈" significa un anillo cíclico carbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como

eslabones del anillo e incluye pero no se limita a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

5 "Heterocicloalquilo de 4 a 8 eslabones" significa un anillo mono- o bicíclico saturado, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono como eslabones del anillo, los átomos restantes del anillo se eligen entre uno o varios O, N y S. Los grupos heterocicloalquilo de 4 a 8 eslabones son grupos heterociclo-
10 alquilo de 5 ó 6 eslabones. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4 a 8 y de 5 ó 6 eslabones incluyen, pero no se limitan a: azetidino, piperidino, piperazino, homopiperazino, azepino, pirrolidino, pirazolidino, imidazolino, imidazolidino, piridino, piridazino,
15 nilo, pirimidino, oxazolidino, isoxazolidino, morfolino, tiazolidino, isotiazolidino, quinuclidino, quinolino, isoquinolino, bencimidazolilo, tiadiazolidino, benzotiazolidino, benzoazolidino, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiomorfolino,
20 nilo, sulfóxido de tiomorfolino, tiomorfolinilsulfona, dihidroquinolino, dihidrisoquinolino, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxo-tiomorfolina, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo opcionalmente sustituidos, así como
25 aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

"R⁶ junto con R⁵ forman un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones" significa grupos heterocicloalquilo de 5 ó 6

eslabones, ya definidos antes, que se han fusionado con el grupo quinolina a través de R^5 y R^6 . Un ejemplo de estos de este tipo es, pero no se limita al resto siguiente:



5 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido
10 acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Los grupos preferidos de R^1 pueden elegirse entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo y t-butilo.

15 Los grupos preferidos de R^2 pueden elegirse entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, CHF_2 y CF_3 .

20 Los restos preferidos de R^3 pueden elegirse entre el grupo formado por hidrógeno, Cl y F.

Los restos preferidos de R^4 pueden elegirse entre el grupo formado por hidrógeno, metoxi, metilsulfonilo, Cl y F.

25 Los restos preferidos de R^5 pueden elegirse entre el grupo formado por Br, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo y t-butilo, CF_3O , PhO, metoxi, metilsulfonilo, Cl, F e I y cuando R^5 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$, R^7 y R^8 junto con el

átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto elegido entre el grupo formado por piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo y azepán-1-ilo, que puede estar sustituido por uno o varios F, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, hidroxilo, metoxi, fenilo, dimetilamino, 1,4-oxazepano u 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo.

Muchos restos preferidos de R⁵ pueden elegirse entre el grupo formado por Br, I, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo y t-butilo, CF₃O, PhO, metoxi, metilsulfonilo, Cl o F y cuando R⁵ es -NR⁷R⁸, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto elegido entre el grupo formado por piperidin-1-ilo, 3,3-difluor-piperidin-1-ilo, 4-hidroxilo-4-metil-piperidin-1-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-metil-pirrolidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-hidroxilo-pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxilo-azetidín-1-ilo, 4-hidroxilo-4-fenil-piperidin-1-ilo, 3,3-dimetilamina-pirrolidin-1-ilo, azepán-1-ilo, 1,4-oxazepano y 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo.

Son compuestos preferidos de la invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que

R¹ es alquilo C₁-C₇;

R² es alquilo C₁-C₇, fenilo, haloalquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈;

R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilsulfonilo C₁-C₇;

R⁵ es halógeno, haloalcoxi C₁-C₇, ariloxi,

o es $-NR^7R^8$ en el que R^7 y R^8 son alquilo C_1-C_7 o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 eslabones que puede estar sustituido por uno o varios
5 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_1-C_7 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_7 , fenilo y di(alquil C_1-C_7)amino;

R^6 es hidrógeno o junto con R^5 puede formar un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que puede estar sustituido por uno o varios halógenos.
10

Son también compuestos preferidos de la invención aquellos compuestos de la fórmula I en la que R^2 es alquilo C_1-C_7 , por ejemplo los compuestos siguientes:

- 1-(6-bromo-2-etil-4-fenil-quinolin-3-il)-propan-1-ona;
15 1-(6-bromo-2-isobutil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-3-metil-butan-1-ona;
1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona;
20 1-(6-bromo-2-isopropil-4-fenil-quinolin-3-il)-2-metil-propan-1-ona;
1-[4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona;
1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-6-fenoxi-quinolin-3-il]-etanona;
25 y
1-[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula I en la que R² es haloalquilo C₁-C₇, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 1- (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il) -2,2,2-trifluor-etanona;
5
- 1- (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il) -2,2-difluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1- (2-metil-4-fenil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il) -etanona;
- 10 1- [4- (3-cloro-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona;
- 1- [4- (4-cloro-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1- [4- (4-metoxi-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona;
15
- 2,2,2-trifluor-1- [4- (4-fluor-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona;
- 1- (6-tert-butyl-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il) -2,2,2-trifluor-etanona;
- 20 1- (2,2-difluor-6-metil-8-fenil- [1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-il) -2,2,2-trifluor-etanona;
- 1- [4- (3,4-difluor-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1- [4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona;
25
- 2,2,2-trifluor-1- [4- (3-fluor-4-metoxi-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona;

- 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
- 5 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenil-10 quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 15 1-[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 20 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-morfolin-4-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 25 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;

- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 5 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidid-1-
10 il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-[6-azepan-1-il-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-(6-azepan-1-il-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona;
- 15 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-
20 til-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-yodo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 25 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-6-(4-metoksi-piperidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-[6-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona; y

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-quinolin-3-il]-etanona.

Son todavía compuestos preferidos de la invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R² es cicloal-
5 quilo C₃-C₈, por ejemplo los compuestos siguientes:

[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona;

ciclopropil-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-morfolin-4-il-quinolin-3-il]-metanona;

10 ciclopropil-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-metanona;

[(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-ciclopropil-metanona];

[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopro-
15 pil-metanona;

ciclopropil-(2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-metanona; y

ciclopropil-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-metanona.

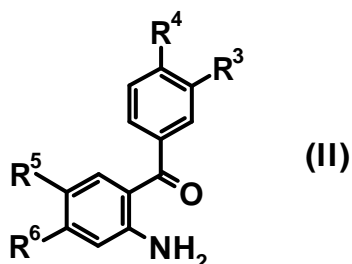
20 Son todavía compuestos preferidos de la invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R² es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metanona; y

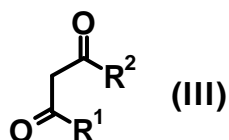
[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-
25 fenil-metanona.

Los compuestos de la fórmula I mencionados anteriormente pueden obtenerse por el siguiente proceso de la inven-

ción que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula III



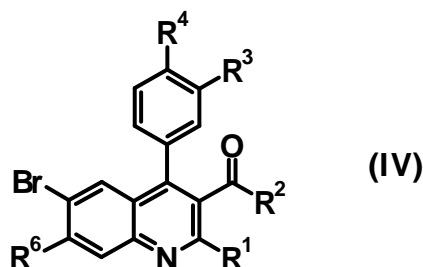
5

en la que de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos para la fórmula I;

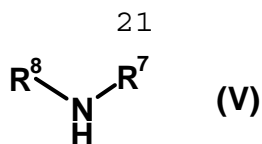
para obtener el compuesto de la fórmula I;

y, si se desea, el paso de la conversión del compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido farmacéu-
10 ticamente aceptable.

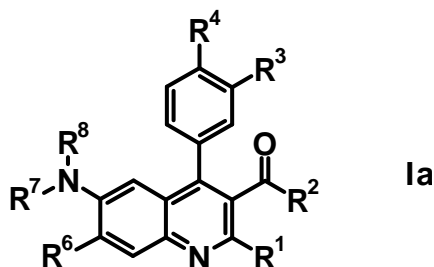
Los compuestos de la fórmula I recién mencionados pueden obtenerse también con arreglo a la invención por el siguiente proceso alternativo, que consiste en el paso de la
15 reacción un compuesto de la fórmula IV



con un compuesto de la fórmula V



para obtener un compuesto de la fórmula Ia;



en la que de R^1 a R^8 tienen los significados definidos para
5 la fórmula I;

y, si se desea, en el paso de la conversión del compuesto de
la fórmula Ia obtenido en una sal de adición de ácido farma-
céuticamente aceptable. Se da por supuesto que los compuestos
de la fórmula Ia corresponden a los compuestos de la fórmula
10 I en la que R^5 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$ y R^7 y R^8 tienen los significados
definidos para la fórmula I.

La invención abarca además un compuesto de la fórmula I
o Ia, en el supuesto de que se obtenga con arreglo a los
procesos recién mencionados.

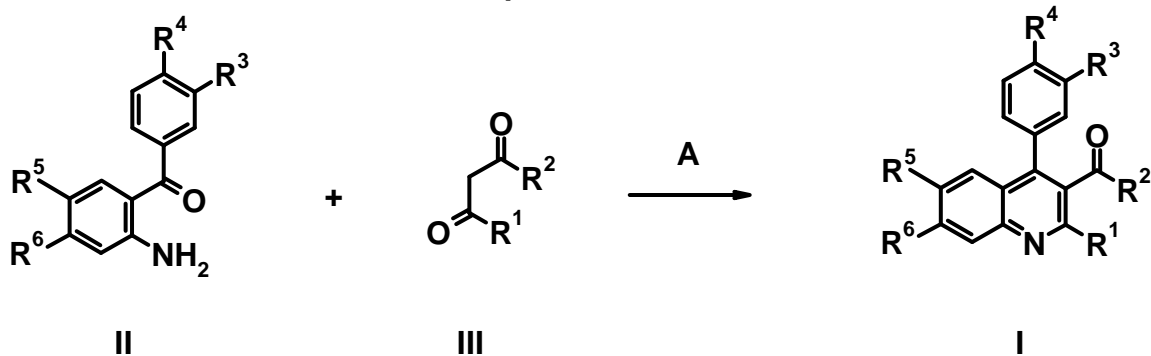
15 A continuación se describe con mayor detalle la obten-
ción de los compuestos de la fórmula I.

En los esquemas 1 y 2 se describen procesos para la
obtención del compuesto de la fórmula I o Ia.

La obtención de los compuestos de la fórmula I se
20 describe con mayor detalle en los ejemplos de trabajo 1 - 46.

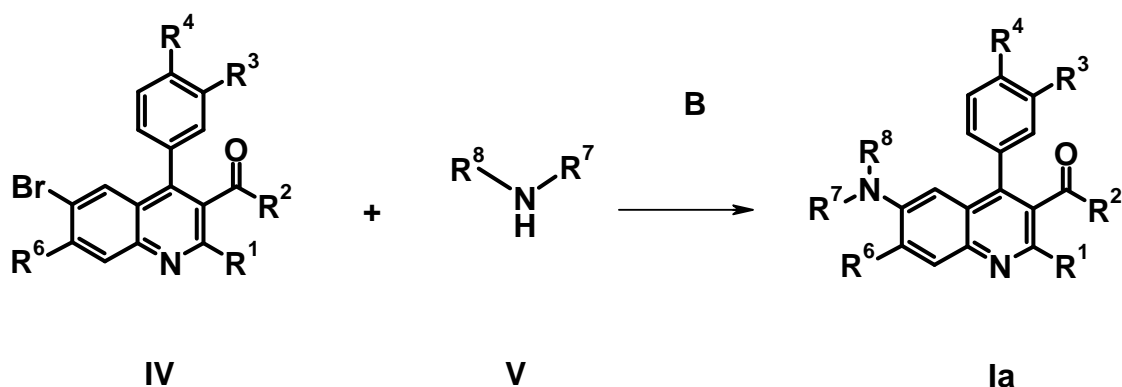
22

Esquema 1

A) cat. (NaAuCl₄·2H₂O)Método A

Con arreglo al procedimiento desarrollado por A. Arcadi, M. Chiarini, S. Di Giuseppe y F. Marinelli, *Synlett* 5 203-206 (2003), se hace reaccionar la 2-aminobenzofenona II con la 1,3-diona III y tetracloruroaurato (III) sódico dihidratado como catalizador. El residuo puede purificarse por métodos convencionales.

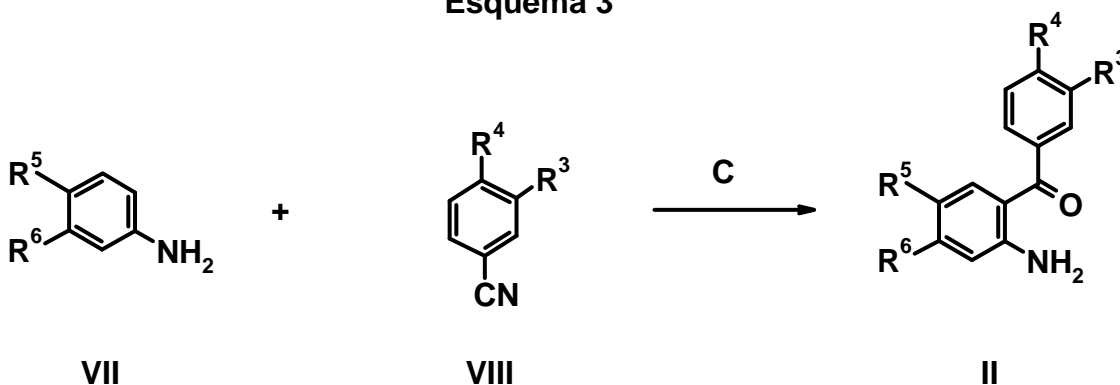
Esquema 2

B) cat. Pd₂dba₃ CHCl₃, rac-BINAP, Cs₂CO₃

Siguiendo la metodología desarrollada por J. P. Wolfe y S. L. Buchwald (J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) se añade el complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo al rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, carbonato de cesio, la 2-amino-4-bromo-benzoquinona IV y la amina V. El residuo puede purificarse por métodos convencionales.

Una parte de los materiales de partida empleados para los procedimientos generales de los esquemas 1 y 2 son productos comerciales (p.ej. algunas de las benzofenonas de la fórmula IV, todas las 1,3-dicetonas de la fórmula III y todas las aminas de la fórmula V). Sin embargo, la parte no disponible comercialmente de los materiales de partida puede obtenerse con arreglo al procedimiento general del método C para los compuestos de la fórmula II tal como se describe seguidamente en el esquema 3 o con arreglo al procedimiento general del método A para obtener los compuestos idóneos de la fórmula IV del modo descrito en el anterior esquema 1. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos intermedios descritos son compuestos nuevos:

Esquema 3



C) BCl_3 , GaCl_3

Aplicando el procedimiento desarrollado por T. Sugawara, T. Toyoda, M. Adachi y K. Sasakura, J. Am. Chem. Soc. 100, 4842-4852 (1978) y mejorado por A. W. Douglas, N. L. Abramson, I. N. Houpis, S. Karady, A. Molina, L. C. Xavier,
5 N. Yasuda, Tetrahedron Lett. 35, 6807-6810 (1994), se mezclan el cloruro de galio (III) o el cloruro de aluminio (III) con un disolvente clorado. Después se añaden a la mezcla fría la anilina VII, el tricloruro de boro y el benzonitrilo VIII. El producto en bruto puede purificarse por métodos convencio-
10 nales.

La obtención de los compuestos de la fórmula II se describe también con detalle en los ejemplos de trabajo de A1 a A16.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos
15 de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen afinidad con el receptor de GABA_B.

Se investigan los compuestos con arreglo a los ensayos
20 que se describen seguidamente.

Ensayo de movilización del Ca²⁺ intracelular

Se siembran células de ovario de hámster chino (CHO), que expresan de forma estable el GABA_BR1aR2a y Gα16 humanos, a razón de 5x10⁴ células/hoyo en placas de fondo negro/trans-
25 parente de 96 hoyos, tratadas con poli-D-lisina (BD Biosciences, Palo Alto, CA). 24 h después se cargan las células a 37°C durante 90 min con el éster Flou-4-acetoximetilo 4 μM (n° de catálogo F-14202, Molecular Probes,

Eugene, OR) en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid). La solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (10X) (n° de catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (n° de catálogo 15630-056) se adquieren a Invitrogen, Carlsbad, CA.

5 El Probenecid (250 mM) (n° de catálogo P8761) se adquiere a Sigma, Buchs, Switzerland. Se lavan las células cinco veces con tampón de carga, para eliminar el exceso de colorante y se mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$, con un lector de placas del tipo Fluorometric Imaging Plate

10 Reader (FLIPR, Molecular Devices, Menlo Park, CA) del modo descrito previamente (Porter y col., Br. J. Pharmacol. 128, 13-20, 1999). Se aplican los intensificadores 15 min antes de la aplicación del GABA. Para el ensayo de desplazamiento del GABA se determinan las curvas de concentración-respuesta del

15 GABA (0,0003-30 μ M) en ausencia y en presencia de intensificador de concentración 10 μ M. Se define el desplazamiento GABA como el $\log [EC_{50} (\text{GABA} + \text{intensificador } 10 \mu\text{M}) / EC_{50} (\text{GABA solo})]$. El % del efecto intensificador máximo (% $E_{m\acute{a}x}$) y la potencia (valor EC_{50}) de cada intensificador se determina

20 a partir de la curva de concentración-respuesta del intensificador (0,001-30 μ M) en presencia de GABA 10 nM (EC_{10}). Las respuestas se miden en forma de incremento de pico de fluorescencia menos el valor basal, normalizado con respecto al efecto estimulador máximo inducido por el GABA 10 μ M solo

25 (considerado 100%) y GABA 10 nM solo (considerado 0%). Los datos se ajustan con la ecuación $Y = 100 + (M\acute{a}x - 100) / (1 + (EC_{50} / [f\acute{a}rmaco])^n)$, en la que $M\acute{a}x$ es el efecto máximo, EC_{50}

es la concentración que produce un efecto semimáximo y n es la pendiente de Hill.

Ej.	Ensayo de movilización del Ca^{2+} intracelular en células CHO-GABA _B R1aR2a-G α 16		Desplazamiento de GABA
	$E_{\text{máx}}$ (%) para GABA 10 nM solo = 0% GABA 10 μ M solo = 100%	EC_{50} (μ M) para GABA 10 nM	$\log [\text{EC}_{50}(\text{GABA} + \text{comp. } 10 \mu\text{M}) / \text{EC}_{50}(\text{GABA solo})]$
3	124	0,80	-1,20
11	65	0,80	-1,00
15	67	1,60	-1,15
19	63	0,90	-0,70
33	62	0,33	-0,90
56	58	2,20	-0,90

Los compuestos de la fórmula I así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse junto con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Para las

tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura son excipientes idóneos p.ej. la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina
5 blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes incluyen, pero no se limitan a: agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa.

10 Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables incluyen, pero no se limitan a: agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales.

Los excipientes idóneos para los supositorios incluyen, pero no se limitan a: aceites naturales e hidrogenados,
15 ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos.

Sin embargo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica,
20 tampones, enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará como es obvio a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de adminis-
25 tración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de la formula general I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse cuando sea necesario.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

<u>Elem.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
5	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

10 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino adecuado.
- 15 4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en forma de tableta en una prensa idónea.

Formulación de cápsulas

<u>Elem.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
20	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
25	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una máquina mezcladora idónea durante 30 minutos.

2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.

3. Se envasa en cápsulas idóneas.

EJEMPLOS

5 Síntesis de compuestos intermedios de la fórmula II

Ejemplo A1

(2-amino-5-tert-butil-fenil)-fenil-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general del método C. En un matraz de vidrio,
10 equipado con varilla agitadora magnética, junta de caucho, termómetro, condensador de Hickmann, borboteador purgado con nitrógeno y conectado a un frasco lavador que contiene NaOH del 30 %, se introduce en una porción el contenido de una ampolla de cloruro de galio (III) (5 g, 29 mmoles) y seguidamente se disuelve por adición de 1,2-dicloroetano (80 ml). Se
15 enfría esta solución sobre hielo, después se añade lentamente la 4-tert-butylanilina (36 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se enfría la solución a -10 °C y con una jeringuilla dotada de un grifo de Teflon se añade una
20 solución 1M recién preparada de tricloruro de boro en diclorometano (27 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. Finalmente se añade el benzonitrilo (24 mmoles) y se deja calentar la mezcla a 20 °C. Se reemplaza el condensador de Hickmann por un condensador normal de reflujo y se calienta
25 la mezcla reaccionante en un baño de aceite (90 °C) durante 1-2 h con el fin de sacar todo el diclorometano por destilación (se recoge aprox. un total de 50 ml de destilado) hasta que la temperatura de reflujo se sitúa en 80 °C. Se

continúa el reflujo durante 14 h. Se enfría la mezcla reaccionante en hielo y se hidroliza lentamente con agua (40 ml), después se calienta a 60-80 °C durante 20-30 min con el fin de hidrolizar la imina. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante y se extrae con diclorometano y agua. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/acetato de etilo (4:1) y se analiza el producto purificado (rendimiento: 40%) por EM: m/z = 254 (M+H).

Ejemplo A2

10 (2-amino-5-bromo-fenil)-(4-fluor-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-bromoanilina y del 4-metilsulfonil-benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 37%; EM: m/z = 294 (M).

15 Ejemplo A3

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y 4-cloro-benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1, excepto que se emplea cloruro de aluminio (III), que el período de reacción es de 4 h y que se emplea heptano/acetato de etilo (2:1) para la cromatografía. Rendimiento: 18%; EM: m/z = 315 (M).

Ejemplo A4

25 (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y 3,4-dicloro-benzonitrilo aplican-

do el procedimiento del ejemplo A3, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 15%; EM: $m/z = 408$ (M+OAc).

Ejemplo A5

(2-amino-5-fenoxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanona

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-fenoxianilina y 4-cloro-benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A3, excepto que el tiempo de reacción es de 14 h y se utiliza un gradiente de heptano/acetato de etilo para la cromatografía. Rendimiento: 38%; EM: $m/z = 324$ (M+H).

10 Ejemplo A6

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-fenil-metanona

Se conoce el compuesto epigrafiado por FR 7666 y se obtiene por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1, excepto
15 que el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (5:1) para la cromatografía. Rendimiento: 40%; EM: $m/z = 282$ (M+H).

Ejemplo A7

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(3-cloro-fenil)-meta-

20 nona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y 3-cloro-benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 19%; EM: $m/z = 315$ (M).

25 Ejemplo A8

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-metoxi-fenil)-meta-

nona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-fenoxianilina y 4-metoxi-benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1, excepto que el tiempo de reacción es de 19 h y se utiliza un gradiente de heptano/acetato de etilo para la cromatografía. Rendimiento: 19%; EM: m/z = 312 (M+H).

Ejemplo A9

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (4-fluor-fenil) - metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y 4-fluorbenzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 26%; EM: m/z = 299 (M).

Ejemplo A10

(6-amino-2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il) - fenil - metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción del 2,2-difluor-5-aminobenzodioxol y benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 1,5%; EM: m/z = 366 (M+OAc).

Ejemplo A11

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (3-trifluormetoxi-fenil) - metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-(trifluormetoxi)anilina y 3-(trifluormetoxi)benzonitrilo aplicando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 29%; EM: m/z = 365 (M).

Ejemplo A12

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (3,4-difluor-fenil) -
metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la
5 4-(trifluormetoxi)anilina y 3,4-difluorbenzocitrilo aplicando
el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 36%; EM: m/z =
317 (M).

Ejemplo A13

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (4-metanosulfonil-fe-
10 nil) -metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la
4-(trifluormetoxi)anilina y 4-metilsulfonilbenzocitrilo apli-
cando el procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 71%; EM:
m/z = 359 (M).

Ejemplo A14

(2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (3-fluor-4-metoxi-fe-
nil) -metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la
4-(trifluormetoxi)anilina y 3-metoxibenzocitrilo aplicando el
20 procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 19%; EM: m/z = 329
(M).

Ejemplo A15

(2-amino-5-bromo-fenil) - (4-metanosulfonil-fenil) -meta-
nona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la
4-bromoanilina y 4-metilsulfonilbenzocitrilo aplicando el
procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 51%; EM: m/z = 355
(M+H).

Ejemplo A16

(2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona

Se conoce el compuesto epigrafiado por US 20040127536 A1 y se obtiene con arreglo al método desarrollado por D. Roche, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, Tetrahedron Lett. 41, 2083-2085 (2000). Se suspende la 2-aminobenzofenona (30 g, 152 mmoles) en ácido acético (300 ml). Se añaden el bromuro potásico (19,9 g, 167 mmoles), perborato sódico tetrahidratado (28 g, 183 mmoles) y molibdato amónico tetra-

10 hidratado (1,5 g) y se prosigue la agitación a 0°C durante 3 horas. Se diluye el precipitado amarillo denso, que se ha formado, con agua-hielo (300 ml), se filtra, se lava con agua-hielo y se seca. Se obtienen 40,3 g (96%) de un sólido amarillo. EM: m/z = 276 (M).

15 Ejemplo A17

(2-amino-5-yodo-fenil)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de la 4-yodoanilina y 4-metilsulfonilbenzocitrilo aplicando el

20 procedimiento del ejemplo A1. Rendimiento: 31 %; EM: m/z = 402 (M + H).

Síntesis de compuestos de la fórmula I de la invenciónEjemplo 1

1-(6-bromo-2-etil-4-fenil-quinolin-3-il)-propan-1-ona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general del método A. En un carrusel de Radley se calientan en paralelo en atmósfera de nitrógeno la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] (en una

escala de 0,1 - 1 g) y la 3,5-heptanodiona (1,5 equiv.) y tetracloruroaurato (III) sódico dihidratado (0,025 equiv.) en etanol (solución al 10 % p/p de (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona) y se hacen reaccionar durante 24 h. Se
5 concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/acetato de etilo (20:1). Rendimiento: 37 %. EM: m/z = 368 (M).

Ejemplo 2

10 (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metanona
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y 1-fenil-1,3-butanodiona, excepto que se purifica el residuo por cristalización espontánea de la mezcla reaccionante. Rendimiento:
15 61 %; EM: m/z = 402 (M+H).

Ejemplo 3

1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-tri-
fluor-etanona
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-
20 amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y de la 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que se emplea heptano/acetato de etilo (10:1). Rendimiento: 50 %; EM: m/z = 392/394 (M).

Ejemplo 4

25 1-(6-bromo-2-isobutil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y 6-metil-

2,4-heptanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1.
Rendimiento: 9 %. EM: m/z = 381 (M).

Ejemplo 5

1- (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-3-metil-butano-1-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y 6-metil-2,4-heptanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1.
Rendimiento: 55 %. EM: m/z = 381 (M).

10 Ejemplo 6

1- (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2-difluoroetanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y 1,1-difluoroacetilacetona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el residuo se purifica por cromatografía a través de gel de sílice aminado con heptano/acetato de etilo (5:1). Rendimiento: 36 %. EM: m/z = 377 (M).

Ejemplo 7

20 1- [4- (4-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluorometoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluorometoxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanona [ejemplo A3] y acetilacetona con arreglo al método del ejemplo 1, excepto que se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 61 %. EM: m/z = 379 (M).

Ejemplo 8

1- (6-bromo-2-isopropil-4-fenil-quinolin-3-il)-2-metil-propan-1-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A16] y 2,6-dimetil-3,5-heptanodiona con arreglo al método del ejemplo 1, excepto que el tiempo de reacción es de 96 h y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice aminado con heptano/acetato de etilo (85:15). Rendimiento: 46%. EM: m/z = 395/397 (M).

Ejemplo 9

1- [4- (3,4-dicloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)- (3,4-dicloro-fenil)-metanona [ejemplo A4] y acetilacetona con arreglo al método del ejemplo 1, excepto que heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 59%. EM: m/z = 414 (M).

Ejemplo 10

1- [4- (4-cloro-fenil)-2-metil-6-fenoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-fenoxi-fenil)- (4-cloro-fenil)-metanona [ejemplo A5] y acetilacetona con arreglo al método del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16,5 h y se purifica el residuo por cristalización espontánea de la mezcla reaccionante. Rendimiento: 42 %; EM: m/z = 387 (M).

Ejemplo 11

2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A6] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el tiempo de reacción es de 44 h y se emplea heptano/acetato de etilo (10:1). Rendimiento: 63 %; EM: m/z = 399 (M).

10 Ejemplo 12

1-[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona [ejemplo A7] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 60 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 58 %; EM: m/z = 433 (M).

20 Ejemplo 13

[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-fenil-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(3-cloro-fenil)-metanona [ejemplo A7] y benzoilacetona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 57 %; EM: m/z = 441 (M).

Ejemplo 14

1- [4- (4-cloro-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (4-cloro-fenil) -metanona [ejemplo A3] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 34 %; EM: m/z = 433 (M).

Ejemplo 15

1- [4- (3-cloro-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (3-cloro-fenil) -metanona [ejemplo A7] y acetilacetona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 55 %; EM: m/z = 380 (M+H).

Ejemplo 16

2,2,2-trifluor-1- [4- (4-metoxi-fenil) -2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il] -etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil) - (4-metoxi-fenil) -metanona [ejemplo A8] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 17 h y se emplea un

gradiente de heptano/acetato de etilo. Rendimiento: 58 %; EM: m/z = 429 (M).

Ejemplo 17

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-trifluor-
5 metoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-fluor-fenil)-metanona [ejemplo A9] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea
10 heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 96 %; EM: m/z = 417 (M).

Ejemplo 18

1-(6-tert-butil-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-
15 trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-tert-butil-fenil)-fenil-metanona [ejemplo A1] y de la 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el
20 tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 37 %; EM: m/z = 372 (M+H).

Ejemplo 19

1-(2,2-difluor-6-metil-8-fenil-[1,3]dioxolo[4,5-g]qui-
nolin-7-il)-2,2,2-trifluor-etanona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (6-amino-2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenil-metanona [ejemplo A10] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es

isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 30 %; EM: m/z = 396 (M+H).

Ejemplo 20

5 1-[4-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(3,4-difluor-fenil)-metanona [ejemplo A12] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo
10 al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 36 %; EM: m/z = 435 (M).

Ejemplo 21

15 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona [ejemplo A13] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con
20 arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 45 %; EM: m/z = 477 (M).

Ejemplo 22

25 2,2,2-trifluor-1-[4-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-metanosulfonil-fenil)-meta-

nona [ejemplo A14] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 62 %; EM: m/z = 477 (M).

Ejemplo 23

1- [6-bromo-4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil) - (4-metanosulfonil-fenil) -metanona [ejemplo A15] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 55 %; EM: m/z = 473 (M+H).

Ejemplo 24

1- [6-bromo-4- (4-fluor-fenil) -2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil) - (4-fluor-fenil) -metanona [ejemplo A2] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 80 %; EM: m/z = 411/413 (M).

Ejemplo 25

2,2,2-trifluor-1- (2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il) -etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general del método B. Aplicando la metodología desarrollada por J. P. Wolfe y S. L. Buchwald (J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) se lava con una corriente de argón un vial de vidrio (50 ml), resistente a la presión, dotado de tapón roscado y de varilla agitadora magnética y se introducen en él el complejo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio-cloroformo (0,01 mmoles), el rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,02 mmoles), dioxano (7,5 ml) y tert-butanol (7,5 ml) y se agita durante 1 min de la adición del carbonato de cesio (1,4 mmoles), la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] (1 mmol) y la piperidina (1,2 mmoles). Se cierra el vial de vidrio con un sello resistente a la presión, se aprieta fuertemente el tapón roscado y se calienta 120 °C en un baño de aceite durante 2 h. Se enfría el vial de vidrio en hielo antes de abrirlo, se diluye la mezcla reaccionante con heptano (5 ml), se filtra a través de un cartucho de Dicalite filter-aid y se enjuaga con heptano. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 74 %; EM: m/z = 399 (M+H).

Ejemplo 26

2,2,2-trifluor-1-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etano-

na [ejemplo 3] y morfolina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25. Rendimiento: 49 %; EM: m/z = 401 (M+H).

Ejemplo 27

2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-pirrolidin-1-il)-
5 quinolin-3-il)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y pirrolidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25. Rendimiento: 56 %; EM: m/z = 385 (M+H).

10 Ejemplo 28

2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-
4-fenil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y 2-metilpirrolidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 21 %; EM: m/z = 399 (M+H).

Ejemplo 29

2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-
20 fenil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y N-metilpiperazina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 73 %; EM: m/z = 414 (M+H).

Ejemplo 30

2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y 3-pirrolidinol con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h.
5 Rendimiento: 92 %; EM: m/z = 401 (M+H).

Ejemplo 31

2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y azetidín-3-ol con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h.
10 Rendimiento: 22 %; EM: m/z = 387 (M+H).

Ejemplo 32

15 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-piperidín-1-il-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y piperidina con arreglo
20 al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 36 %; EM: m/z = 277 (M+H).

Ejemplo 33

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-piperidín-1-il-quinolin-3-il]-etanona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y piperidina con arreglo al proce-

dimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 84 %; EM: $m/z = 417$ (M+H).

Ejemplo 34

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-morfolin-
5 4-il-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y morfolina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es
10 de 16 h. Rendimiento: 75 %; EM: $m/z = 419$ (M+H).

Ejemplo 35

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-
15 [6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y pirrolidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 51 %; EM: $m/z = 463$ (M+H).

Ejemplo 36

20 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y pirrolidina con arreglo al pro-
25 cedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 64 %; EM: $m/z = 403$ (M+H).

Ejemplo 37

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y 3-pirrolidinol con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 39 %; EM: m/z = 419 (M+H).

Ejemplo 38

2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 29 %; EM: m/z = 491 (M+H).

Ejemplo 39

2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 17 %; EM: m/z = 569 (M+H).

Ejemplo 40

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 32 %; EM: m/z = 509 (M+H).

Ejemplo 41

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y azetidín-3-ol con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 12 h. Rendimiento: 12 %; EM: m/z = 405 (M+H).

Ejemplo 42

15 1-[6-azepan-1-il-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 24] y azepano con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h. Rendimiento: 32 %; EM: m/z = 431 (M+H).

Ejemplo 43

25 1-(6-azepan-1-il-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 3] y azepano con arreglo al procedimiento del

ejemplo 25, excepto que el tiempo de reacción es de 16 h.
Rendimiento: 14 %; EM: m/z = 413 (M+H).

Ejemplo 44

1- [6- (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il) -2-metil-4-fenil-
5 quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-
(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etano-
na [ejemplo 3] y 3-(dimetilamino)pirrolidina con arreglo al
procedimiento del ejemplo 25, excepto que el tiempo de
10 reacción es de 16 h y que se emplea acetato de etilo/metanol
(9:1). Rendimiento: 37 %; EM: m/z = 428 (M+H).

Ejemplo 45

1- [6- (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il) -4- (4-metanosulfo-
nil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-
[6-bromo-4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -
2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y 3-(dimetilamino)pirro-
lidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto
que el tiempo de reacción es de 16 h y que se emplea acetato
20 de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 47 %; EM: m/z = 506
(M+H).

Ejemplo 46

1- [6- (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il) -4- (4-fluor-fe-
nil) -2-metil-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-
[6-bromo-4- (4-fluor-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -2,2,2-tri-
fluor-etanona [ejemplo 24] y 3-(dimetilamino)pirrolidina con
arreglo al procedimiento del ejemplo 25, excepto que el

tiempo de reacción es de 16 h y que se emplea acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 44 %; EM: m/z = 446 (M+H).

Ejemplo 47

2,2,2-trifluor-1-[6-yodo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-
5 metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-yodo-fenil)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona [ejemplo A17] y 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es
10 isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 55 %; EM: m/z = 519 (M).

Ejemplo 48

2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-
15 4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y 4-metil-piperidin-4-ol con arreglo al procedimiento del ejemplo 25. Rendimiento: 14
20 %; EM: m/z = 507 (M+H).

Ejemplo 49

2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-6-(4-meto-
xi-piperidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1-
25 [6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y 4-metoxi-piperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 25. Rendimiento: 14 %; EM: m/z = 507 (M+H).

Ejemplo 50

[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona [ejemplo A15] y 1-ciclopropil-1,3-butanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 47 %; EM: m/z = 443 (M+H).

Ejemplo 51

Ciclopropil-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-morfolin-4-il-quinolin-3-il]-metanona

Se carga un tubo colocado en atmósfera de argón con el complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (5 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilfibenilo (5 mg) y carbonato de cesio (110 mg, 0,33 mmoles). Se le añade la [6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona [ejemplo 50] (100 mg, 0,22 mmoles) en t-BuOH (5 ml) y después morfolina (24 mg, 0,27 mmoles). Se sella el tubo y se calienta a 110°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C, se diluye con heptano, se filtra a través de Celite y se purifica directamente por cromatografía flash a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 80:20, obteniéndose un sólido amarillo (52 mg, 51 %). EM: m/z = 451 (M + H).

Ejemplo 52

1- [6- (3,3-difluor-piperidin-1-il) -4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -2,2,2-trifluor-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1- [6-bromo-4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -
5 2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y del clorhidrato de la 3,3-difluoropiperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 51. Rendimiento: 50 %; EM: m/z = 513 (M+H).

Ejemplo 53

2,2,2-trifluor-1- [4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-6-
10 (8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il) -quinolin-3-il] -etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 1- [6-bromo-4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -
2,2,2-trifluor-etanona [ejemplo 23] y del 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano con arreglo al procedimiento del ejemplo
15 51. Rendimiento: 61 %; EM: m/z = 505 (M+H).

Ejemplo 54

Ciclopropil- [4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il] -metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la [6-
20 bromo-4- (4-metanosulfonil-fenil) -2-metil-quinolin-3-il] -ciclopropil-metanona [ejemplo 50] y piperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 51. Rendimiento: 39 %; EM: m/z = 449 (M+H).

Ejemplo 55

25 [(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il) -ciclopropil-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-bromo-fenil) -fenil-metanona [ejemplo A16] y de la 1-

ciclopropil-1,3-butanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 75 %; EM: m/z = 366 (M).

5 Ejemplo 56

[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-amino-5-trifluormetoxi-fenil)-(4-fluorfenil)-metanona [ejem-
10 plo A9] y 1-ciclopropil-1,3-butanodiona con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, excepto que el disolvente es isopropanol, el tiempo de reacción es de 16 h y se emplea heptano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 76 %; EM: m/z = 384 (M).

15 Ejemplo 57

Ciclopropil-(2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la [(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-ciclopropil-metanona
20 [ejemplo 55] y piperidina con arreglo al procedimiento del ejemplo 51. Rendimiento: 64 %; EM: m/z = 371 (M+H).

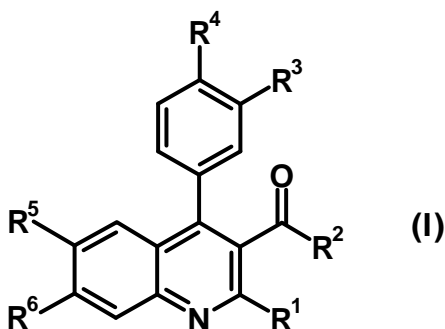
Ejemplo 58

Ciclopropil-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-metanona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la [(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-ciclopropil-metanona [ejemplo 55] y morfolina con arreglo al procedimiento del ejemplo 51. Rendimiento: 67 %; EM: m/z = 373 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, di(alquil C₁-C₇)amino, cicloalquilo C₃-C₈ o un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones;
- R² es alquilo C₁-C₇, arilo, (alcoxi C₁-C₇)-alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈;
- 10 R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, di(alquil C₁-C₇)amino, alquilsulfonilo C₁-C₇ o un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo-
- 15 alcoxi C₁-C₇ o ariloxi,
- o es -NR⁷R⁸ en el que R⁷ y R⁸ son alquilo C₁-C₇ o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 eslabones que puede estar sustituido por uno o varios susti-
- 20 tuyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, fenilo y di(alquil C₁-C₇)amino;

R⁶ es hidrógeno o junto con R⁵ puede formar un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por uno o varios halógenos;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

5 de los mismos,

excluyendo a los compuestos siguientes:

1-(6-cloro-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-bromo-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;

1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;

10 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(2,6-dimetil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(2-metil-4-fenil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il)-etanona;

fenil-(4-fenil-quinolin-3-il)-metanona;

fenil-(4-fenil-quinolin-3-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-

15 metanona;

(2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metanona;

1-(2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-cloro-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

20 1-(6-cloro-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-cloro-2-dimetilamino-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-metoxi-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-bromo-2-(4-morfolinil)-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

25 1-(2,6-dimetil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-[4-(4-clorofenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;

1-[6-cloro-4-fenil-2-(1-piperidinil)-quinolin-3-il]-etanona;

- 1- [6-bromo-4-fenil-2-(1-piperidinil)-quinolin-3-il]-etanona;
(3-metilfenil) (4-fenil-quinolin-3-il)-metanona;
(4-clorofenil) (7-cloro-4-fenil-quinolin-3-il)-metanona; (7-cloro-4-fenil-quinolin-3-il) fenil-metanona;
- 5 (7-cloro-4-fenil-quinolin-3-il) (4-metoxifenil)-metanona;
(7-cloro-4-fenil-quinolin-3-il) (4-etilfenil)-metanona;
(4-clorofenil) (4-fenil-quinolin-3-il)-metanona;
(4-etilfenil) (4-fenil-quinolin-3-il)-metanona; y
(7-cloro-4-fenil-quinolin-3-il) (4-metilfenil)-metanona.
- 10 2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que
- R¹ es alquilo C₁-C₇;
- R² es alquilo C₁-C₇, fenilo, haloalquilo C₁-C₇;
- R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno,
15 alcoxil C₁-C₇, alquilsulfonilo C₁-C₇,
- R⁵ es halógeno, haloalcoxil C₁-C₇, ariloxil o -NR⁷R⁸ en el
que R⁷ y R⁸ son alquilo C₁-C₇, junto con el átomo de
nitrógeno al que están unidos pueden formar un resto
heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones que puede estar
20 sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos
entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁-C₇,
hidroxil, alcoxil C₁-C₇, fenilo y di(alquil C₁-C₇)amino;
- R⁶ es hidrógeno o junto con R⁵ puede formar un resto hete-
rocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que puede estar sus-
25 tituido por uno o varios halógenos;
- y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es alquilo C₁-C₇.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que los compuestos se eligen entre el grupo formado
5 por:

1-(6-bromo-2-etil-4-fenil-quinolin-3-il)-propan-1-ona;

1-(6-bromo-2-isobutil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;

1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-3-metil-butan-1-
ona;

10 1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-
etanona;

1-(6-bromo-2-isopropil-4-fenil-quinolin-3-il)-2-metil-propan-
1-ona;

15 1-[4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-
il]-etanona;

1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-6-fenoxi-quinolin-3-il]-etanona;
y

1-[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-
etanona.

20 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es haloalquilo C₁-C₇.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, en la que los compuestos se eligen entre el grupo formado
por:

25 1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-eta-
nona;

1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2-difluor-eta-
nona;

- 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il)-etanona;
- 1-[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 5 1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metoksi-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-etanona;
- 10 1-(6-tert-butil-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-(2,2-difluor-6-metil-8-fenil-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-il)-2,2,2-trifluor-etanona;
- 15 1-[4-(3,4-difluor-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(3-fluor-4-metoksi-fenil)-2-metil-6-trifluormetoksi-quinolin-3-il]-etanona;
- 20 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
- 25 2,2,2-trifluor-1-(2-metil-4-fenil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;

- 2,2,2-trifluor-1-[2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 5 2,2,2-trifluor-1-[6-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-[6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 10 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 15 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-morfolin-4-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-il]-etanona;
- 20 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-etanona;
- 25 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;

- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-fluor-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-[6-azepán-1-il-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 5 1-(6-azepán-1-il-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidín-1-il)-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidín-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 10 1-[6-(3-dimetilamino-pirrolidín-1-il)-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[6-yodo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 15 2,2,2-trifluor-1-[6-(4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-6-(4-metoxi-piperidín-1-il)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
- 1-[6-(3,3-difluor-piperidín-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona; y
- 20 2,2,2-trifluor-1-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-quinolin-3-il]-etanona.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es cicloalquilo.

- 25 8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, en la que los compuestos se eligen entre el grupo formado por:

6-bromo-4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona;
ciclopropil-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-morfolin-4-il-quinolin-3-il]-metanona;
5 ciclopropil-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il]-metanona;
[(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-ciclopropil-metanona];
[6-bromo-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-ciclopropil-metanona;
10 ciclopropil-metanona;
ciclopropil-(2-metil-4-fenil-6-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-metanona y
ciclopropil-(2-metil-6-morfolin-4-il-4-fenil-quinolin-3-il)-metanona.

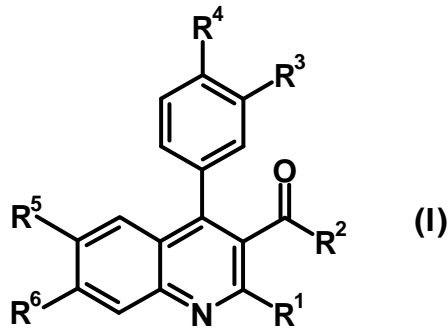
15 9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es fenilo.

10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 9, en la que los compuestos se eligen entre el grupo formado por:

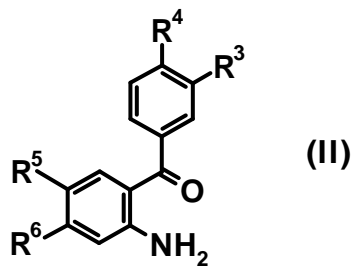
20 (6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-fenil-metanona; y
[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il]-fenil-metanona.

11. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1

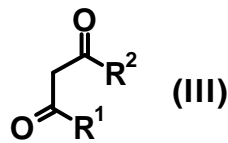
62



que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula II



5 con un compuesto de la fórmula III



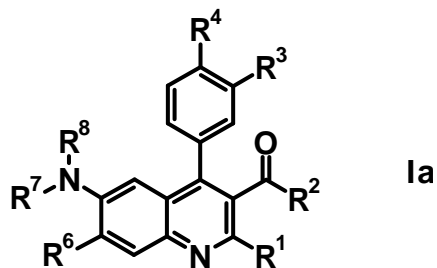
para obtener el compuesto de la fórmula I;

en la que de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos para la fórmula I;

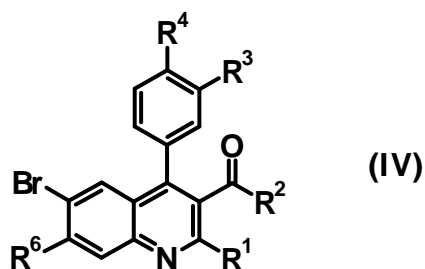
10 y, si se desea, el paso de la conversión del compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la obtención de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula Ia

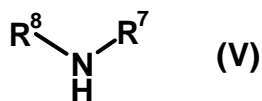
63



que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula IV



5 con un compuesto de la fórmula V



para obtener el compuesto de la fórmula Ia;

en la que de R¹ a R⁸ tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

10 y, si de desea, el paso de la conversión del compuesto de la fórmula Ia obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

13. Un medicamento que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 10.

14. Un medicamento según la reivindicación 13, dicho medicamento es útil para el control o prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos que comprenden la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia,

trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez de la musculatura esquelética, lesión de la columna vertebral, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y ansias asociadas con
5 la cocaína y la nicotina, la psicosis, trastornos de pánico, trastornos de estrés postraumático o trastornos gastrointestinales.

15. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 o de un
10 compuesto elegido entre el grupo formado por:
1-(6-cloro-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
1-(6-bromo-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolin-3-il)-etanona;
1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-quinolin-3-il]-etanona;
1-(6-bromo-2-metil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona;
15 1-(2,6-dimetil-4-fenil-quinolin-3-il)-etanona; y
1-(2-metil-4-fenil-6-trifluormetoxi-quinolin-3-il)-etanona,
o de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que el
20 medicamento es útil para el control o prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos que comprenden la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez de la musculatura esquelética, lesión de la columna vertebral,
25 esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y ansias asociadas con la cocaína o la nicotina, la psicosis, trastornos de pánico, trastornos de estrés postraumático o trastornos gastrointestinales.