

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 409**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2018** **PCT/EP2018/082338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2019** **WO19101906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2018** **E 18818992 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022** **EP 3713928**

54 Título: **Antagonistas novedosos del receptor B2 de bradiquinina**

30 Prioridad:

24.11.2017 EP 17203675

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

29.04.2022

73 Titular/es:

PHARVARIS NETHERLANDS B.V. (100.0%)
Leiden BioScience Park J.H. Oortweg 21
2333 CH Leiden, NL

72 Inventor/es:

GIBSON, CHRISTOPH;
SAUPE, JOERN;
AMBROSI, HORST-DIETER y
HAUSTEDT, LARS OLE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 908 409 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

Antagonistas novedosos del receptor B2 de bradiquinina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), que actúa como un antagonista del receptor B2 de bradiquinina (BK); a una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuesto o compuestos de la invención; a una preparación combinada que contiene al menos un compuesto de la invención y al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional; y a usos de dichos compuesto o compuestos, incluyendo los compuestos reivindicados para su uso como medicamento.

Antecedentes de la invención

La BK es una hormona peptídica que participa en procesos inflamatorios mediante la activación de células endoteliales que dan lugar a la vasodilatación, la permeabilidad vascular aumentada, la producción de óxido nítrico y la movilización de ácido araquidónico. La BK también estimula las terminaciones nerviosas sensoriales provocando una disestesia ardiente. De esta manera, los parámetros clásicos de inflamación (por ejemplo, enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor) pueden ser todos el resultado de la formación de BK. La BK es un componente de corta duración del sistema calicreína-cinina. La concentración de BK circulante se mantiene a un nivel bajo en condiciones fisiológicas normales y puede aumentarse rápidamente en situaciones patológicas por la degradación enzimática de los precursores de glucoproteínas circulantes llamados cininógenos. Las dos enzimas metabolizadoras del cininógeno más potentes son las serina proteasas similares a la tripsina, la calicreína plasmática y la calicreína tisular. Los precursores de estas enzimas normalmente están presentes en todos los tejidos y están listos para ser activados por procesos fisiológicos o fisiopatológicos. (Sainz, I. M. *et al Thromb. Haemost.* **2007**, 98, 77-83). El receptor BK B2 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tipos de células y tejidos y media la mayoría de los efectos conocidos de la BK cuando se produce en plasma o tejidos. (Regoli, D. *et al Pharmacol. Rev.* **1980**, 32, 1-46). Un gran número de estudios *in vivo* han demostrado que los agentes que bloquean el receptor BK B2 proporcionan beneficios terapéuticos en afecciones patológicas tales como asma, rinitis alérgica, pancreatitis, osteoartritis, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer y angioedema.

Numerosos antagonistas peptídicos y no peptídicos del receptor BK B2 se han descrito en la técnica anterior. Los derivados de quinolina que tienen actividad como antagonistas del receptor BK B2 se desvelan, por ejemplo, en el documento WO 2014/159637, el documento WO 2010/031589, el documento WO 2008/116620, el documento WO 2006/40004, el documento WO 03/103671, el documento WO 03/87090, el documento WO 00/23439, el documento WO 00/50418, el documento WO 99/64039, el documento WO 9H41104, el documento WO 9H28153, el documento WO 9H07115, el documento WO 96/13485, el documento EP 0 795 547, el documento EP 0 796 848, el documento EP 0 867 432 y el documento EP 1 213 289. Sin embargo, estos compuestos mostraron una serie de deficiencias que dificultan su utilidad como un fármaco, incluyendo baja estabilidad metabólica, baja biodisponibilidad, formación de aductos de glutatión y bioactivación (toxicidad) como se describe en el documento WO 2014/159637.

En vista de los déficits de los compuestos de la técnica anterior y las condiciones graves asociadas con un nivel fisiopatológico de BK, tanto agudo como crónico, existe la necesidad de novedosos antagonistas del receptor BK B2.

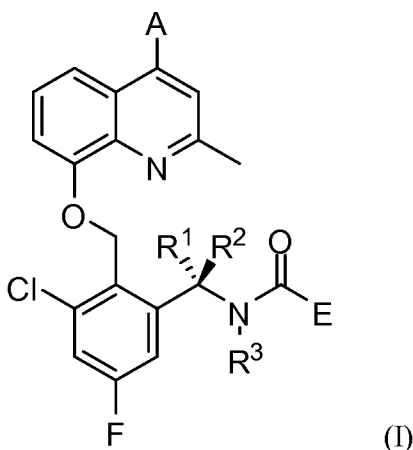
45 **Sumario y descripción de la invención**

La presente invención se realizó en vista de la técnica anterior y las necesidades descritas anteriormente y, por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar novedosos antagonistas del receptor BK B2 de acuerdo con la fórmula general (I), preferentemente antagonistas del receptor BK B2 que tienen una o más propiedades mejoradas, por ejemplo, una propiedad farmacocinética y/o fisicoquímica mejorada, incluyendo biodisponibilidad, solubilidad, estabilidad metabólica y una propiedad LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción). Otros objetivos de la presente invención son proporcionar una composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor BK B2 como se describe en el presente documento; una preparación combinada que contiene al menos un compuesto de la invención y al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional; y usos del compuesto o compuestos de la invención, incluyéndolos para su uso como medicamento.

Estos objetivos se consiguen con la materia objeto de las reivindicaciones adjuntas como será evidente tras hacer referencia a la siguiente descripción y definiciones.

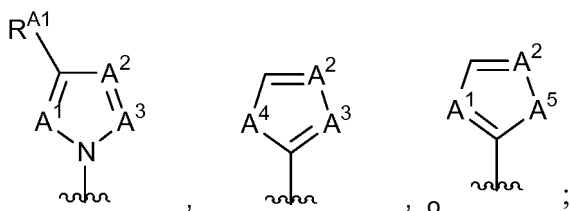
La presente invención se refiere a:

[1] un compuesto de fórmula general (I):



o una de sus sales, en la que

5 A representa un grupo:



A¹ es N o CH;

A² es N o C-R^{A2};

A³ es N o C-R^{A3};

A⁴ es NH, O o S;

A⁵ es N-R^{A5};

R^{A1} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

cada uno de R^{A2} y R^{A3}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, OH, CN, NH₂; alquilo(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; alcoxi(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; alcóxialquilo(C₂-C₅), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; C(O)NR^{B1}R^{B2}; o NR^{B1}R^{B2};

cada uno de R^{B1}, R^{B2} y R^{A5}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂;

R¹ representa un grupo alquilo(C₁-C₃) o alcóxialquilo(C₂-C₅), grupo alquilo o grupo alcóxialquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de deuterio, átomo de halógeno, OH, =O y NH₂;

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃) o haloalquilo(C₁-C₃);

E representa CR^{E1}R^{E2}R^{E3} o Hce;

Hce representa un heterociclo mono o bicíclico, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 10 átomos de C y de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado, independientemente entre sí, entre N, O o S, heterociclo que está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, NR^{C1}R^{C2} y/o =O;

cada uno de R^{C1} y R^{C2}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

G representa un grupo alquilo(C₁-C₆), en el que de 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de halógeno, OR^{G1}, CN, NR^{G2}R^{G3} o cicloalquilo(C₃-C₆) y/o en el que un grupo CH₂ o dos grupos CH₂ no adyacentes, pueden estar reemplazados por O, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NH, NH, S, SO, SO₂ y/o por un grupo CH=CH;

cada uno de R^{G1}, R^{G2} y R^{G3}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), heteroalquilo(C₁-C₄) o cicloalquilo(C₃-C₆);

cada uno de R^{E1} y R^{E2}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o G; o R^{E1} y R^{E2} tomados juntos forman =O o Cyc;

R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, G, OG u OH; y

Cyc representa un grupo cicloalquilo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 miembros o grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, entre N, O o S, grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que está sin sustituir o puede estar mono, di, tri o tetrasustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ y/u =O.

Normalmente, los compuestos se describen en el presente documento usando la nomenclatura estándar o las definiciones presentadas más adelante. Para compuestos que tienen centros asimétricos, debería comprenderse que, a menos que se indique otra cosa, están abarcados todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Los compuestos con dos o más elementos asimétricos también pueden estar presentes como mezclas de diastereómeros. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en las formas Z y E, incluyéndose en la presente invención todas las formas isoméricas de los compuestos a menos que se indique otra cosa. Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, un compuesto recitado no se limita a un tautómero específico cualquiera, sino que pretende incluir todas las formas tautoméricas. Será evidente que el compuesto de la invención puede estar presente, pero no necesariamente, en forma de un hidrato, solvato o complejo no covalente. Además, las diversas formas cristalinas y polimorfos están dentro del alcance de la presente invención, puesto que son profármacos del compuesto de la invención. Adicionalmente, los compuestos recitados pretenden abarcar compuestos en los que uno o más átomos están reemplazados por un isótopo, es decir, un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas proporcionadas en el presente documento, que tienen uno o más centros estereogénicos, tienen un exceso enantiomérico de al menos un 50 %. Por ejemplo, dichos compuestos pueden tener un exceso enantiomérico de al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %. Algunas realizaciones de los compuestos tienen un exceso enantiomérico de al menos un 99 %. Será evidente que pueden obtenerse enantiómeros individuales (formas ópticamente activas) mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

En el presente documento, el compuesto de acuerdo con la invención se describe usando una fórmula general que incluye variables, tales como, por ejemplo, A, $\text{A}^1\text{-A}^5$, E, $\text{R}^1\text{-R}^3$, $\text{R}^{\text{A1}}\text{-R}^{\text{A5}}$, $\text{R}^{\text{B1}}\text{-R}^{\text{B2}}$, $\text{R}^{\text{C1}}\text{-R}^{\text{C2}}$, $\text{R}^{\text{E1}}\text{-R}^{\text{E3}}$ y $\text{R}^{\text{G1}}\text{-R}^{\text{G3}}$. A menos que se especifique otra cosa, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define independientemente cada vez que aparece. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un R^* está sustituido con 0-2 R^* , el grupo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos R^* , en donde R^* , en cada caso, se selecciona independientemente entre la definición correspondiente de R^* . Asimismo, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables, es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y puede ensayarse su actividad biológica.

Como se usa en el presente documento, una expresión que define los límites de un intervalo de una longitud, tal como, por ejemplo, "de 1 a 5" significa cualquier número entero de 1 a 5, es decir 1, 2, 3, 4 y 5. En otras palabras, cualquier intervalo definido por dos números enteros mencionados explícitamente pretende comprender y desvelar cualquier número entero que defina dichos límites y cualquier número entero dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, el término " $\text{C}_1\text{-C}_3$ " se refiere a de 1 a 3, es decir 1, 2 o 3, átomos de carbono; y el término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono. Además, el sufijo " (C_{x-y}) ", como se usa en el presente documento, significa que la cadena, anillo o combinación de cadena y estructura de anillo como un conjunto, indicado en asociación directa del sufijo, puede consistir en un mínimo de x y un máximo de y átomos de carbono (es decir $x < y$), en el que x e y representan números enteros que definen los límites de la longitud de la cadena (número de átomos de carbono) y/o el tamaño del anillo (número de átomos de carbono en el anillo).

Una "sal farmacológicamente aceptable" de un compuesto desvelado en el presente documento es una sal de ácido o base que se considera generalmente en la técnica que es adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad o carcinogenicidad, y preferentemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales farmacéuticas incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de restos básicos, tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos.

Las sales farmacéuticas adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos, tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico, tal como acético, $\text{HOOC-(CH}_2)_n\text{-COOH}$ donde n es cualquier número entero de 0 a 4 (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4) y similares. De forma análoga, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Aquellos con una habilidad habitual en la técnica reconocerán sales farmacológicamente aceptables adicionales para los compuestos proporcionados en el presente documento. En general, una sal de ácido o base farmacológicamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contenga un resto básico o ácido por cualquier método químico convencional. Brevemente, dichas sales pueden

prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla los dos. En general, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Un "sustituyente", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que está enlazado covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un sustituyente en un anillo puede ser un resto, tal como un átomo de halógeno, un alquilo, haloalquilo, hidroxilo, ciano o grupo amino, o cualquier otro sustituyente descrito en el presente documento que esté enlazado covalentemente a un átomo, preferentemente un átomo de carbono o nitrógeno, que sea un miembro del anillo.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado (por ejemplo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo) está reemplazado por una selección de los sustituyentes indicados, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado o el número de sitios posibles para sustitución del grupo, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que pueda aislarse, caracterizarse y pueda ensayarse su actividad biológica. Cuando un sustituyente es oxo, es decir, =O, entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Un grupo oxo que sea un sustituyente de un átomo de carbono aromático da como resultado la conversión de -CH- en -C(=O)- y puede conducir a la pérdida de aromaticidad. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. La indicación mono, di, tri o tetrasustituido representa grupos que tienen uno (mono), dos (di), tres (tri) o cuatro sustituyentes, con la condición de que la sustitución no exceda el número de sitios para sustitución posibles y dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, un grupo imidazolilo monosustituido puede ser un grupo (imidazolidin-2-on)ilo y un grupo isoxazolilo disustituido puede ser un grupo ((3,5-dimetil)isoxazolilo).

Como se usa en el presente documento, "que comprende", "que incluye", "que contiene", "caracterizado por" y equivalentes gramaticales de los mismos son inclusivos o abiertos que no excluyen elementos o etapas de métodos adicionales que se no hayan mencionado. No obstante, "que comprende", etc., también debe interpretarse como que incluye las expresiones más restrictivas "que consiste esencialmente en" y "que consiste en", respectivamente.

Como se usa en el presente documento, "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación.

Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, se pretende que incluyan independientemente el nombre comercial de la formulación del producto, el fármaco genérico y el(los) principio(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto del nombre comercial.

En general, a menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención y son consistentes con diccionarios y libros de texto generales.

La expresión alquilo o grupo alquilo representa un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono o el número de átomos de carbono indicado en el sufijo. Si un alquilo está sustituido, la sustitución puede tener lugar, independientemente entre sí, mediante la mono, di o trisustitución de átomos de carbono individuales de la molécula, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por una selección de los sustituyentes indicados. Lo anterior también se aplica si el grupo alquilo forma parte de un grupo, por ejemplo haloalquilo, hidroxialquilo, alquilamino, alcoxi o alcoxialquilo. Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo, y los ejemplos de un grupo alquilo sustituido o un grupo donde el alquilo forma parte de un grupo, incluyen haloalquilo, por ejemplo un grupo trifluorometilo o difluorometilo; hidroxialquilo, por ejemplo un grupo hidroximetilo o 2-hidroxietilo, y un grupo metoximetilo. El término "alquilo(C₁₋₆)" incluye, por ejemplo, H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃-, (H₃CH₂C)CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃ y -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂.

La expresión alcoxi o grupo alcoxi se refiere a un grupo alquilo singular enlazado a oxígeno, es decir -O-alquilo. La expresión "alcoxi(C₁₋₆)" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, n-pentiloxi, *terc*-amiloxi- o n-hexiloxi y, en consecuencia, alcoxi(C₁₋₃) incluye metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

La expresión alcoxialquilo o grupo alcoxialquilo se refiere a un grupo alquilo singular enlazado a uno o más grupos alcoxi, por ejemplo -alquil-O-alquilo o -alquil-O-alquil-O-alquilo. La expresión "alcoxialquilo(C₂₋₅)" incluye, por ejemplo, metoximetilo, metoxietoximetilo y 1-etoxietilo.

La expresión haloalquilo o grupo haloalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno, dos, tres o más átomos de

hidrógeno se han reemplazado independientemente entre sí por un átomo de halógeno. La expresión "haloalquilo(C₁-C₃)" incluye, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, bromometilo, dibromometilo, yodometilo, (1- o 2-)haloetilo (por ejemplo, (1- o 2-)fluoroetilo o (1- o 2-)cloroetilo), (2- o 3-)halopropilo (por ejemplo, (2- o 3-)fluoropropilo o (2- o 3-)cloropropilo).

La expresión hidroalquilo o grupo hidroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente entre sí por un grupo hidroxilo (OH). La expresión "hidroalquilo(C₁-C₄)" incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión heteroalquilo o grupo heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más, preferentemente 1, 2, 3 o 4, átomos de carbono se han reemplazado, cada uno independientemente de los otros, por un átomo de oxígeno, nitrógeno, selenio, silicio o azufre, preferentemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NH, NH, SO, SO₂ o por un grupo CH=CH, en el que dicho grupo heteroalquilo puede estar sustituido. Por ejemplo, un "grupo heteroalquilo(C₁-C₄)" contiene de 1 a 4, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1, 2 o 3, heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de un grupo heteroalquilo incluyen alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, acilo, acilalquilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida, alcoxicarboniloxi, alquilcarbamoilo, alquilamido, alquilcarbamoilalquilo, alquilamidoalquilo, alquilcarbamoiloxialquilo, alquileidoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo o grupo alquiltio. La expresión alquiltio o grupo alquiltio se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más grupos CH₂ no adyacentes están reemplazados por azufre, en el que el resto alquilo del grupo alquiltio puede estar sustituido. Los ejemplos específicos de un grupo heteroalquilo incluyen acilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, *tert*-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino, metilaminometilo, etilaminometilo, diisopropilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutirilamino-metilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, ciano, nitrilo, isonitrilo, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

La expresión cicloalquilo o grupo cicloalquilo se refiere a un grupo de anillo carbocíclico saturado que comprende uno o más anillos (preferentemente 1 o 2) y que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferentemente de 3 a 10 (más preferentemente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono en el anillo; el grupo cicloalquilo puede estar sustituido y puede estar enlazado como un sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen anillos de hidrocarburo monocíclicos, anillos de hidrocarburo bicíclicos y anillos de hidrocarburo espirocíclicos. En un grupo cicloalquilo bicíclico, dos anillos se unen entre sí de modo que tengan al menos dos átomos de carbono en común. En un anillo hidrocarburo espirocíclico, 2 o 3 anillos se unen entre sí mediante un átomo de carbono común (espiroátomo). Si un cicloalquilo está sustituido, la sustitución puede tener lugar, independientemente entre sí, mediante la mono o disustitución de átomos de carbono individuales en el anillo de la molécula, y el grupo cicloalquilo en conjunto puede portar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de la selección de sustituyentes indicada, es decir 1, 2, 3 o 4 átomos de hidrógeno de los átomos de carbono en el anillo pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un sustituyente seleccionado entre la lista de sustituyentes indicada, dando como resultado de este modo un grupo cicloalquilo mono, di, tri o tetrasustituido. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (octahidroindenilo), biciclo[4.4.0]decilo (decahidronaftilo), biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[4.1.0]heptilo (nortetranilo), biciclo[3.1.1]heptilo (pinanilo), espiro[2.5]octilo y espiro[3.3]heptilo. Si un cicloalquilo está parcialmente insaturado, el grupo contiene uno, dos o más dobles enlaces, tales como, por ejemplo, un grupo cicloalqueno, incluyendo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, biciclo[2.2.1]heptadieno y espiro[4.5]deceño.

La expresión heterocicloalquilo o grupo heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo, saturado o parcialmente insaturado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más, preferentemente 1, 2 o 3, átomos de carbono del anillo se han reemplazado, cada uno independientemente de los otros, por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, preferentemente oxígeno o nitrógeno, o por NO, SO o SO₂; el heterocicloalquilo puede estar sustituido y puede estar enlazado como un sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos; al menos un átomo de carbono debe estar presente entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y uno de azufre; y el anillo en su conjunto debe tener estabilidad química. Un grupo heterocicloalquilo tiene preferentemente 1 o 2 anillos que contienen de 3 a 10 (más preferentemente 3, 4, 5, 6 o 7, y lo más preferentemente 5, 6 o 7) átomos en el anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiolanilo, azolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, trioxanilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, homopiperazinilo, urotropinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, y los ejemplos de heterocicloalquilo sustituido incluyen lactama, lactona y sistemas de anillos de imida cíclica.

Las expresiones arilo, Ar o grupo arilo se refieren a un grupo aromático que contiene uno o más anillos aromáticos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo (C₆-C₁₄), preferentemente de 6 a 10 (C₆-C₁₀), más preferentemente 6 átomos de carbono en el anillo; el arilo puede estar sustituido y puede estar enlazado como un

sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, bi-fenilo, indanilo, indenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

La expresión heteroarilo o grupo heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos aromáticos que contienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 10 (más preferentemente 5 o 6) átomos en el anillo, y contiene uno o más (preferentemente 1, 2, 3 o 4) átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre en el anillo (preferentemente O, S o N); el heteroarilo puede estar sustituido y puede estar enlazado como un sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos. Los ejemplos de un grupo heteroarilo no sustituido incluyen 2-piridilo, 2-imidazolilo, 3-fenilpirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, 3-pirazolilo e isoquinolinilo.

La expresión heterociclo representa sistemas de anillo, que incluyen los sistemas de anillo heterocicloalquilo y heteroarilo definidos anteriormente, por ejemplo un heterociclo parcialmente insaturado es sinónimo de un heterocicloalquilo parcialmente insaturado y un heterociclo aromático es sinónimo de un heteroarilo. El heterociclo puede estar sustituido y puede estar enlazado como un sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos. Los ejemplos de un heterociclo parcialmente insaturado o aromático incluyen oxetenilo, tietenilo, azetino, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indolilo, benzo[c]pirrolilo, benzo[a]pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, dihidropiridinilo, oxazinilo, piridinilo, dihidropiranilo, azepino, tetrahidropiranilo, dihidrotiopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo y pteridinilo.

El término general anillo como se usa en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, incluye los grupos cíclicos definidos anteriormente en el presente documento, por ejemplo un grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo arilo, grupo heteroarilo y heterociclo.

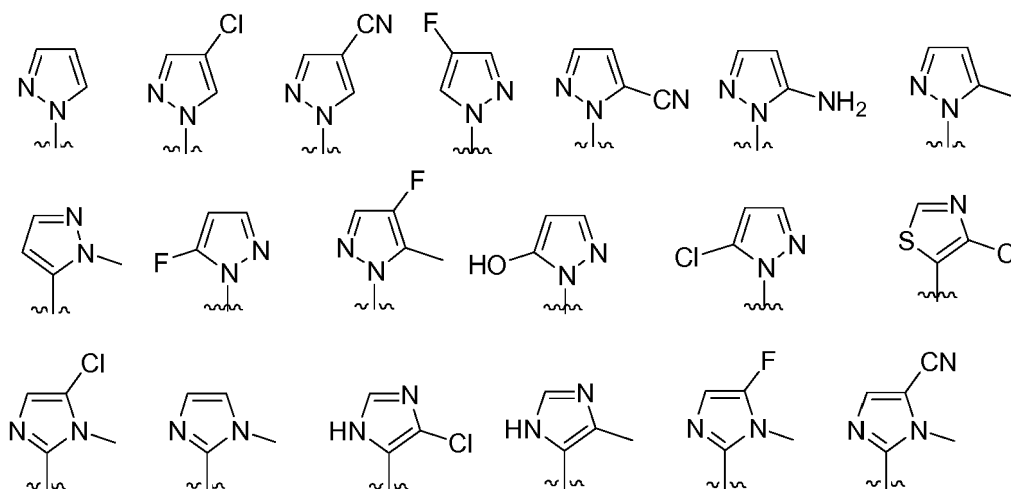
La expresión halógeno o átomo de halógeno como se usa en el presente documento, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

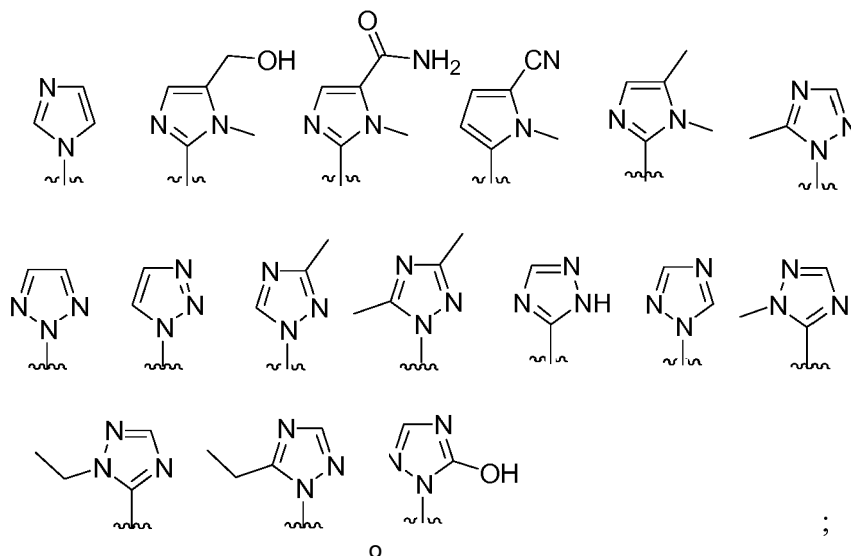
La expresión heteroátomo, como se usa en el presente documento, representa preferentemente un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, más preferentemente un átomo de nitrógeno u oxígeno.

El término "8-benciloxi-quinolina", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos de fórmula general (I) proporcionados en el presente documento, así como a sales y preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Será evidente que dichos compuestos pueden estar adicionalmente sustituidos según se indica.

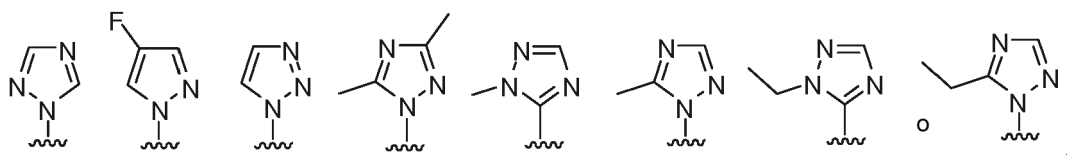
La presente invención se refiere preferentemente a uno o más de lo siguiente:

[2] el compuesto o sal de acuerdo con el apartado [1] anterior, en el que A representa:

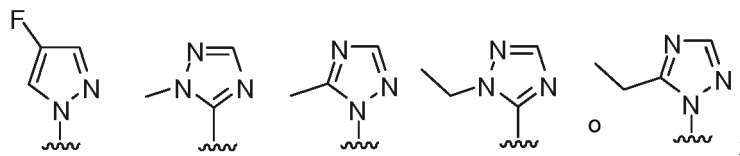




5 [3] el compuesto o sal de acuerdo con los apartados [1] o [2], en el que A representa:



10 [4] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [3], en el que A representa:



15 [5] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [4], en el que R¹ representa un grupo alquilo (C₁-C₂) o alcoxialquilo (C₂-C₄), grupo alquilo o grupo alcoxialquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de deuterio, un átomo de halógeno y OH;

20 [6] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [5], en el que R¹ representa un grupo metilo, etilo, metoximetilo, metoxietilo o etoximetilo, que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de deuterio, un átomo de halógeno y OH;

[7] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [6], en el que R¹ representa CH₃, C₂H₅, CD₃, C₂D₅, CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CH₂OCH₃, CH₂OCHF₂ o CH₂OCF₃;

25 [8] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [7], en el que R¹ representa CH₃, C₂H₅, CD₃ o CH₂OH;

[9] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [8], en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

30 [10] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en el que R² representa un átomo de hidrógeno;

[11] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en el que R² representa un átomo de deuterio;

35 [12] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [11], en el que E es CR^{E1}R^{E2}R^{E3} y cada uno de R^{E1}, R^{E2} y R^{E3} se define como en el apartado [1];

[13] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [12], en el que R^{E1} representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, metilo o etilo;

[14] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [13], en el que R^{E2} representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, un grupo alquilo (C_1-C_6), preferentemente un grupo alquilo (C_1-C_3), en el que de 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O o $NR^{C1}R^{C2}$; un grupo alcoxi (C_1-C_6), preferentemente un grupo alcoxi (C_1-C_3), en el que de 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; o un grupo alcoxialquilo (C_2-C_5), preferentemente un grupo alcoxialquilo (C_2-C_4), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; y cada uno de R^{C1} y R^{C2} se define como en el apartado [1];

[15] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [14], en el que R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, OH, un grupo alquilo(C_1-C_6), preferentemente un grupo alquilo(C_1-C_3), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O o $NR^{C1}R^{C2}$; un grupo alcoxi(C_1-C_6), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; un grupo alcoxialquilo(C_2-C_5), preferentemente un grupo alcoxialquilo(C_2-C_4), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; y cada uno de R^{C1} y R^{C2} se define como en el apartado [1];

[16] el compuesto o sal de acuerdo con el apartado [12], en el que R^{E1} y R^{E2} se toman juntos para formar =O o Cyc, en el que el Cyc se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, 1,3-dioxolanilo, morfolinilo, azetidinil pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, (imidazolidin-2-on)ilo y (oxazolidin-2-on)ilo, y está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ y/u =O;

[17] el compuesto o sal de acuerdo con el apartado [16], en el que el Cyc está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituído, independientemente en cada ocasión, con un átomo de flúor, OH, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), NR^{C1}R^{C2} y/u =O; y cada uno de R^{C1} y R^{C2} se define como en el apartado [1];

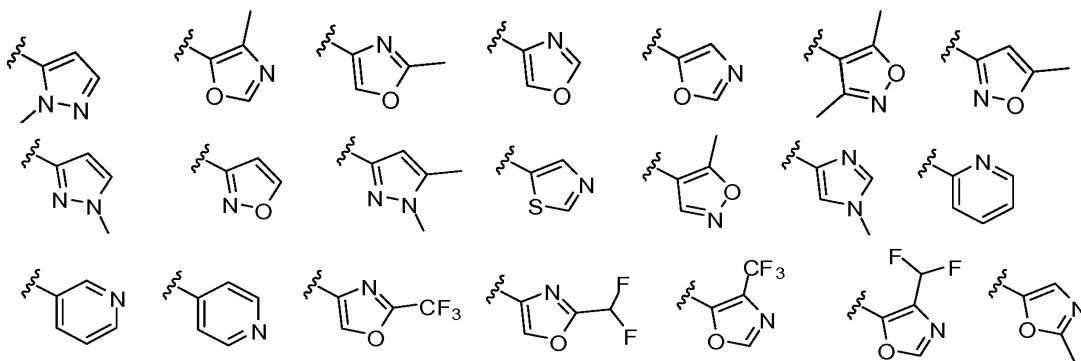
[18] el compuesto o sal de acuerdo con los apartados [16] o [17], en el que el Cyc es un oxetaniilo, tetrahydrofuraniilo, 1,3-dioxolaniilo, morfoliniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo, (imidazolidin-2-on)ilo o (oxazolidin-2-on)ilo, que está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de flúor, OH, alquilo(C₁-C₃) y/o alcoxi(C₁-C₃);

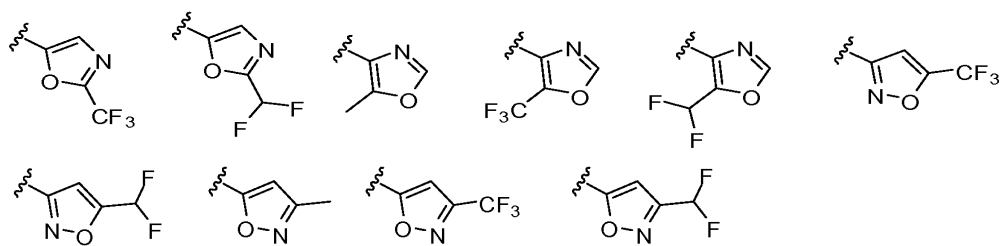
[19] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [16] a [18], en el que R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, OH o un grupo alquilo(C₁-C₃);

[20] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [11], en el que E representa Hce;

[21] el compuesto o sal de acuerdo con el apartado [20], en el que Hce representa un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 5 átomos de C y de 1 a 3 átomos de N; de 3 a 5 átomos de C, 1-2 átomos de N y 1 átomo de O; o de 3 a 5 átomos de C, 1-2 átomos de N y 1 átomo de S; heterociclo que está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), haloalcoxi(C₁-C₃) y/u =O;

[22] el compuesto o sal de acuerdo con los apartados [20] o [21], en el que E se selecciona entre:

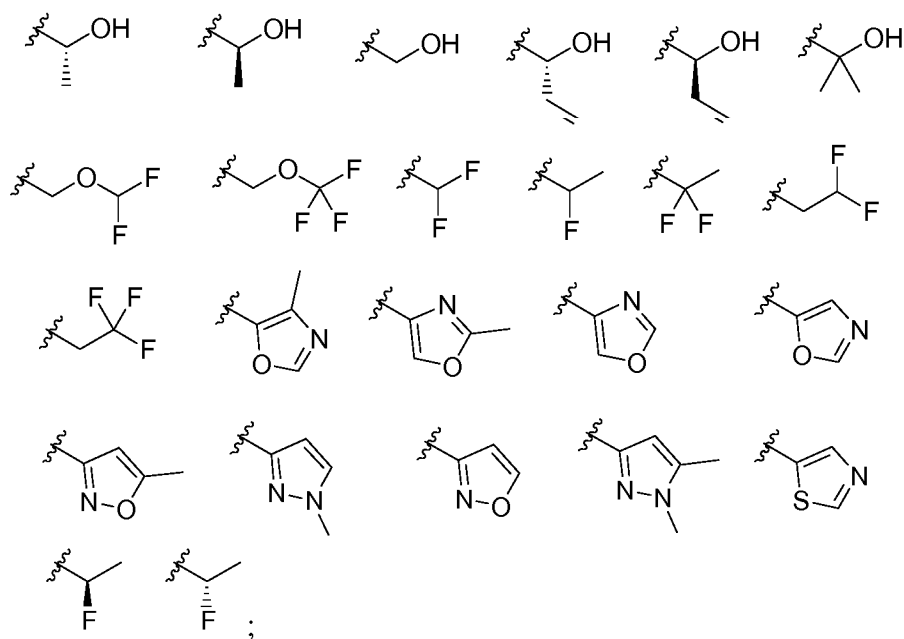




;

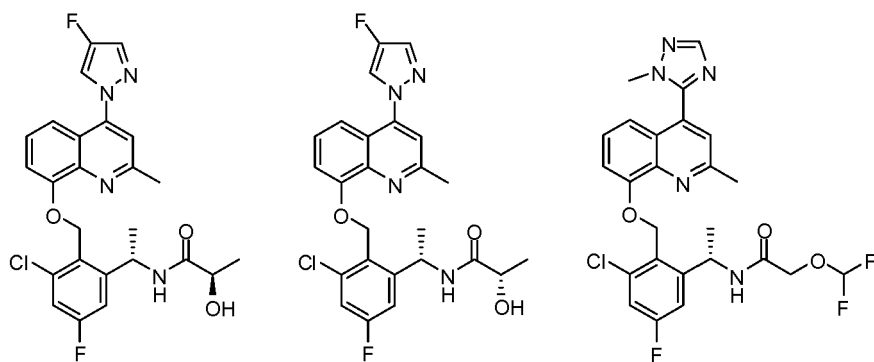
5

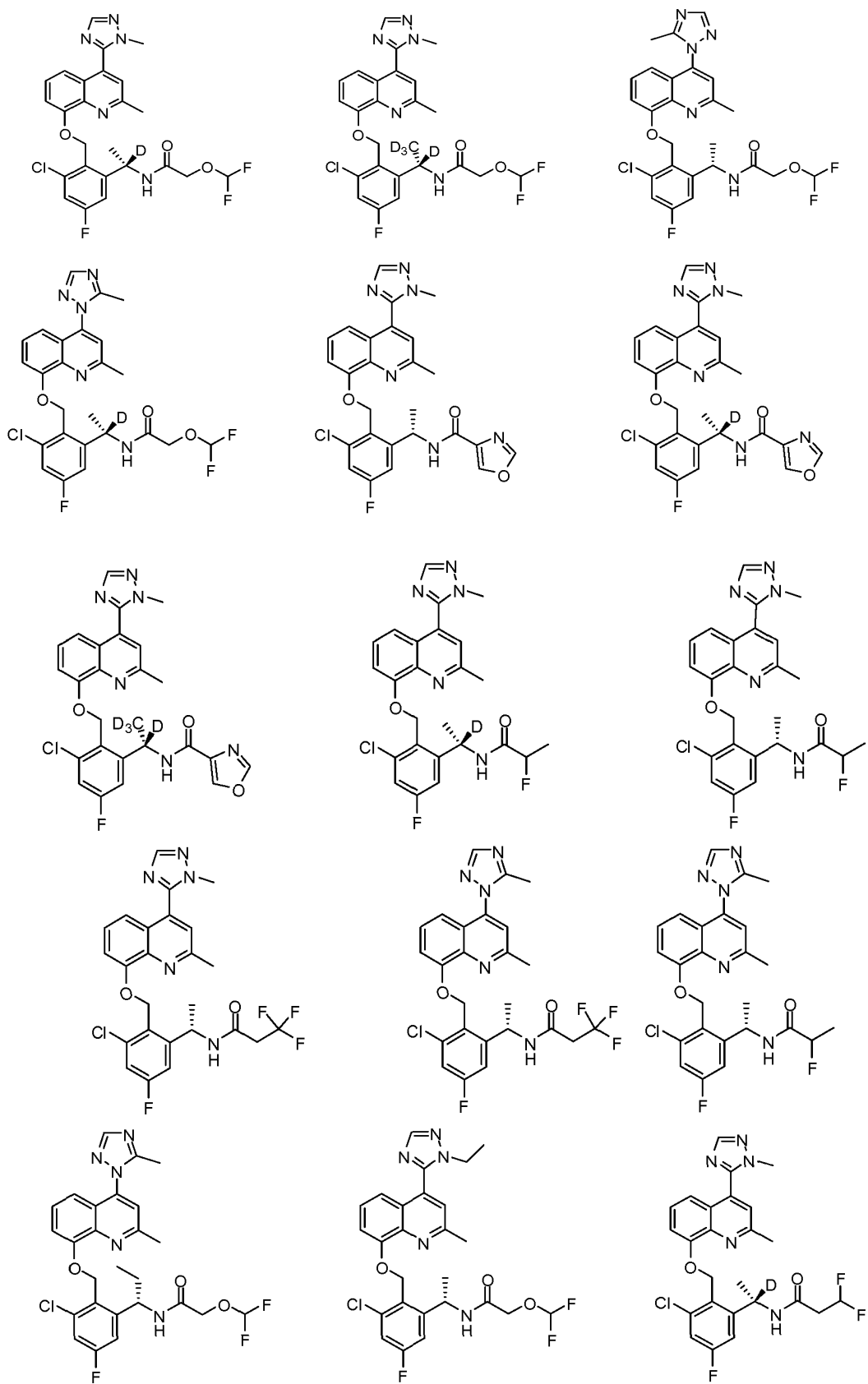
[23] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [15] y [20] a [22], en el que E representa un grupo:

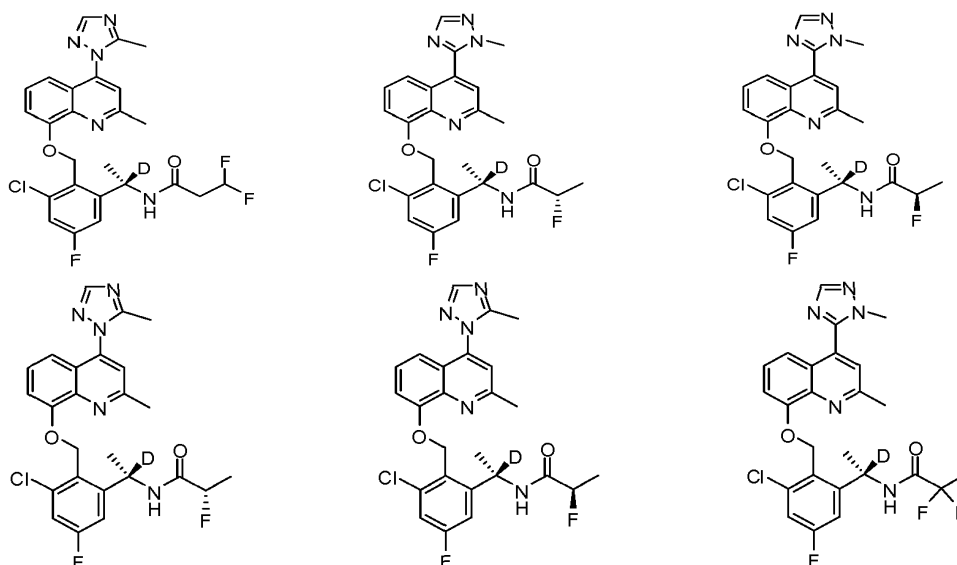


10

[24] el compuesto o sal de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [23], en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:







- Se prefieren particularmente compuestos que incluyen combinaciones estables de realizaciones preferidas, es decir apartados [2] a [23], del compuesto de acuerdo con general formula (I) o una sal del mismo; por ejemplo un compuesto o sal del mismo que incluye una combinación de [1], [3], [6] y [9] según se desvelan en el presente documento. En otras palabras, la presente invención abarca específicamente todas las posibles combinaciones de los apartados [1] a [23] como se han indicado anteriormente, que den como resultado un compuesto estable.
- El antagonista del receptor BK B2 8-benciloxi-quinolina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24] proporcionado en el presente documento exhibe alta actividad sobre el receptor BK B2 humano, por ejemplo, una constante de inhibición CI_{50} (concentración inhibitoria semimáxima) para la inhibición de la actividad del receptor BK B2 inducida por BK de 1 micromolar (μM) o menos, por ejemplo, de 251 nanomolar (nM) a 1 μM ; preferentemente una CI_{50} de 250 nM o menos, por ejemplo, de 51 nM a 250 nM; aún más preferentemente una CI_{50} de 50 nM o menos; incluso más preferentemente una CI_{50} de aproximadamente 10 nM o menos, o 1 nM o menos en el ensayo mencionado a continuación. Los antagonistas del receptor BK B2 8-benciloxi-quinolina de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24] pueden exhibir una alta actividad sobre el receptor BK B2 humano, pero también en receptores BK B2 de especies distintas a las humanas, por ejemplo, rata, ratón, jerbo, cobaya, conejo, perro, gato, cerdo o macaco cangrejero.
- La actividad y más específicamente la bioactividad de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede evaluarse usando ensayos apropiados conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, ensayos *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, el efecto inhibitorio (expresado como el valor CI_{50}) de un compuesto de la invención sobre la actividad del receptor B2 puede determinarse a través de un ensayo de movilización de calcio intracelular, tal como el ensayo proporcionado en el Ejemplo 12, que es, por lo tanto, una realización de un ensayo mediado por el receptor B2 *in vitro* convencional. Un compuesto o sal particularmente preferidos de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24] exhibe una CI_{50} de 50 nM o menos en un ensayo del receptor BK B2 *in vitro* convencional; por ejemplo, el ensayo proporcionado en el Ejemplo 12.
- Un compuesto de fórmula general (I), su sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable para un uso terapéutico; y también de una formulación o una composición farmacéutica que contiene el mismo están dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como principio activo en la preparación o fabricación de un medicamento.
- Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, preferentemente un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24] o una sal del mismo y, opcionalmente, al menos una, es decir, una o más, sustancia vehículo, excipiente y/o adyuvante. En particular, una composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más compuesto o compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24] y, opcionalmente, al menos una sustancia vehículo, excipiente y/o adyuvante. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente, por ejemplo, uno o más de agua, tampones (por ejemplo, solución salina tamponada neutra o solución salina tamponada con fosfato), etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, carbohidratos (por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa o dextranos), manitol, proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos tales como la glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión y/o conservantes.
- Adicionalmente, uno o más de principio o principios activos distintos pueden (pero no necesariamente) incluirse en la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. Por ejemplo, uno o más compuesto o compuestos de la invención pueden contenerse ventajosamente en una preparación combinada que contiene al menos un

ingrediente farmacéutico activo adicional. El principio activo adicional o suplementario o el ingrediente farmacéutico activo es preferentemente un principio activo o ingrediente farmacéutico activo que tiene utilidad en la prevención o tratamiento de una o más afección o afecciones que responden a la modulación del receptor BK B2, incluyendo una afección seleccionada del grupo que comprende un trastorno de la piel; enfermedad ocular; enfermedad del oído; enfermedad de boca, garganta y respiratoria; enfermedad gastrointestinal; enfermedad de hígado, vesícula biliar y pancreática; enfermedad del tracto urinario y del riñón; enfermedad de órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos; enfermedad del sistema hormonal; enfermedad metabólica; enfermedad cardiovascular; enfermedad de la sangre; enfermedad linfática; trastorno del sistema nervioso central; trastorno del cerebro; enfermedad del sistema musculoesquelético; trastorno de alergia; dolor; enfermedad infecciosa; trastornos inflamatorios; lesión; trastorno inmunológicos; cáncer; enfermedad hereditaria; y edema. Por ejemplo, al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención puede estar contenido ventajosamente en una preparación combinada que incluye un antibiótico, un antifúngico o un agente antivírico, un antihistamínico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, un fármaco citostático, un fármaco con actividad moduladora de la actividad muscular lisa, un anticuerpo o mezclas de los mencionados anteriormente como principio activo adicional o suplementario o ingrediente farmacéutico activo.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse para cualquier forma apropiada de administración, incluyendo, por ejemplo, administración tópica (por ejemplo, transdérmica u ocular), oral, bucal, nasal, vaginal, rectal o parenteral. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intracraneal, intratecal, intraocular, periocular, intraorbital, intrasinoval e intraperitoneal, así como cualquier técnica similar de inyección o infusión. En determinadas realizaciones, se prefieren composiciones en una forma adecuada para uso oral. Dichas formas incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Dentro de otras realizaciones más, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden formularse como un liofilizado. La formulación para administración tópica puede preferirse para ciertas afecciones (por ejemplo, en el tratamiento de afecciones de la piel tales como quemaduras o picazón). Brevemente resumido, la composición farmacéutica puede, por ejemplo, formularse como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un jarabe, una solución, un parche transdérmico o un dispositivo de administración farmacéutica.

Para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por BK o análogos de las mismas, la dosis del compuesto biológicamente activo de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites y puede ajustarse a los requisitos individuales. Los compuestos activos de acuerdo con la presente invención se administran generalmente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosis preferidas varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). La dosis diaria puede administrarse como una dosis única o en una pluralidad de dosis. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos (es decir, otros medicamentos que se usan para tratar al paciente) y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Las 8-benciloxiquinolinas proporcionadas en el presente documento también pueden usarse como antagonistas de los receptores BK B2 en diversas aplicaciones, tanto *in vitro* como *in vivo*. Los antagonistas del receptor BK B2 de acuerdo con la presente invención pueden usarse para inhibir la unión de ligandos del receptor BK B2 (por ejemplo, BK) al receptor BK B2 *in vitro* o *in vivo*. Este uso incluye, por ejemplo, un método para inhibir la unión de BK al receptor BK B2 *in vitro* o *in vivo*, en donde dicho método comprende poner en contacto el receptor BK B2 con al menos un compuesto o sal de acuerdo con la invención, por ejemplo, de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [39], en condiciones y en una cantidad suficiente para inhibir de manera detectable la unión de BK o cualquier otra sustancia al receptor BK B2. Los antagonistas del receptor BK B2 proporcionados en el presente documento se administran preferentemente a un paciente (por ejemplo, un ser humano) por vía oral o tópica, y están presentes dentro de al menos un fluido o tejido corporal del paciente mientras se modula la actividad del receptor BK B2.

Los antagonistas del receptor BK B2 de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [24], la composición farmacéutica o la preparación combinada de acuerdo con la presente invención son útiles como un medicamento. En particular, los antagonistas del receptor BK B2, la composición farmacéutica o la preparación combinada de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la prevención y/o la profilaxis de una afección o enfermedad que responde a la modulación del receptor BK B2. La afección o enfermedad que responde a la modulación del receptor BK B2 puede ser un trastorno de la piel; enfermedad ocular, enfermedad del oído; enfermedad de boca, garganta y respiratoria; enfermedad gastrointestinal; enfermedad de hígado, vesícula biliar y pancreática; enfermedad del tracto urinario y del riñón; enfermedad de órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos; enfermedad del sistema hormonal; enfermedad metabólica; enfermedad cardiovascular; enfermedad de la sangre; enfermedad linfática; trastorno del

sistema nervioso central; trastorno del cerebro; enfermedad del sistema musculoesquelético; trastorno de alergia; dolor; enfermedad infecciosa; trastornos inflamatorios; lesión; trastorno inmunológicos; cáncer; enfermedad hereditaria; edema o síndrome o síndromes de fuga capilar. A continuación, se especifican adicionalmente las enfermedades y afecciones indicadas anteriormente que responden a la modulación del receptor BK B2.

Trastornos de la piel: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos de la piel" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como envejecimiento de la piel, eflorescencias de la piel incluyendo úlceras por presión, úlceras decubitales, piel irritada, sensible y disestésica, eritema, erupción, edema cutáneo, psoriasis, eccema, liquen, infecciones cutáneas inducidas por bacterias, virus, hongos y parásitos incluyendo forúnculo, absceso, flemón, erisipelas, foliculitis e impétigo, piojos, sarna y herpes simple, acné, exantema, dermatitis incluyendo dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto (Scholzen, T.E.; Luger, T.A. *Exp Dermatol.* **2004**; 13 Supl 4:22-6) neurodermatitis, daño por radiación, quemadura solar, prurito, picor, urticaria (EPO₆₂2361; Frigas, E.; Park, M. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2006**, 26, 739-51; Luquin, E.; Kaplan, A. P.; Ferrer, M. *Clin. Exp. Allergy* **2005**, 35, 456-60; Kaplan, A. P.; Greaves, M. W. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, 53, 373-88; quiz 389-92), psoriasis, micosis, ulceración de tejido, epidermolisis ampulosa, heridas incluyendo curación anormal de heridas, quemaduras (Nwariaku, F. E.; Sikes, P. J.; Lightfoot, E.; Mileski, W. J.; Baxter, C. *Burns* **1996**, 22, 324-7; Neely, A. N.; Imwalle, A. R.; Holder, I. A. *Burns* **1996**, 22, 520-3), congelación, inflamación de la piel y edema provocado por venenos, alopecia, escama capilar, callo, verruga y panaris.

Enfermedades oculares: Dentro de la presente solicitud, la frase "enfermedades oculares" abarca, pero no se limita a, trastornos inflamatorios tales como escleritis, conjuntivitis, quemosis, iritis, iridociclitis, uveítis, corioretinitis, así como trastornos tales como trastornos circulatorios retinocoroidales, infecciones bacterianas de los ojos, conjuntivitis inespecífica e irritaciones oculares, retinopatía del prematuro, vitrorretinopatía proliferativa, degeneración macular (incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad y las formas húmedas y secas), enfermedades corneales, incluyendo rechazo del injerto corneal, lesión corneal, cicatrices corneales, ulceración de la córnea, bruma corneal, queratocono, glaucoma (preferentemente glaucoma de ángulo abierto), miopía, hipertensión ocular, daño del vaso ocular, angiogénesis, fibrosis ocular (por ejemplo, fibrosis subcapsular anterior, opacidades subcapsulares posteriores, opacidades capsulares posteriores, turbidez corneal después de la cirugía con láser, cicatrización subconjuntival después de la cirugía de glaucoma), vitreoretinopatía proliferativa (PVR), infecciones oculares bacterianas, incluyendo orzuelo y ptosis.

Enfermedades del oído: Dentro de la presente solicitud, la frase "enfermedades del oído" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como la enfermedad de Meniere, inflamación del oído medio, inflamación del canal auditivo externo y pérdida auditiva aguda.

Enfermedades de boca, garganta y respiratorias: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades de boca, garganta y respiratorias" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como la inflamación de la mucosa oral y las encías incluyendo afta y estomatitis, parodontitis, epiglotitis, faringitis, laringotraqueitis, amigdalitis, resfriado común, angina, rinitis incluyendo rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne, rinores, sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda y crónica y sinusitis etmoide, frontal, maxilar o esfenoidal, expectoración, neumoconiosis de cualquier tipo o génesis, incluyendo por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis y, en particular, bisinosis, bronquitis, tos, traqueitis, congestión, neumonía, infiltrado pulmonar eosinófilo, neumonía eosinófila crónica, fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares fibróticas, enfermedad pulmonar fibrótica relacionada con el tratamiento, por ejemplo, relacionada con la radiación, metotrexato, quimioterapia, amiodarona o nitrofurantoína, sarcoidosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), broncoconstricción, asma de cualquier tipo (Akbari, A. M.; Wirth, K. J.; Scholkens, B. A. *Immunopharmacology* **1996**, 33, 238-42; WO 00/75107 A2), etiología, o patogénesis, o asma que es un miembro seleccionado del grupo de asma atópica, asma no atópica, asma alérgica y no alérgica, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma intrínseca provocada por perturbaciones fisiopatológicas, asma bronquial, asma mediada por IgE, asma esencial y asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma verdadera, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma laboral, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica o vírica, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que se caracteriza por obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, disnea, lesión alveolar hiperóxica, enfisema pulmonar, pleuresía, tuberculosis, exposición a gran altitud, es decir, enfermedad de montaña aguda y, preferentemente, edema pulmonar a gran altitud (HAPE), tos resistente, hiporeactividad bronquial.

Enfermedades gastrointestinales: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades gastrointestinales" abarca, pero no se limita a, trastornos que incluyen esofagitis, gastritis, estómago irritable, úlcera gástrica y duodenal, íleon, colon irritable, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enteritis, gastro- y colopatía hipertensas, colitis, peritonitis, apendicitis, rectitis, hemorragia gastrointestinal provocada por una hipertensión portal, circulación colateral o hiperemia, síndrome de evacuación gástrica rápida post-gastrectomía, malestar digestivo, diarrea, hemorroides, enfermedades de gusanos, cólico abdominal y cólico de partes del sistema gastrointestinal.

- Enfermedades de hígado, vesícula biliar y pancreáticas (Cugno, M.; Salerno, F.; Nussberger, J.; Bottasso, B.; Lorenzano, E.; Agostoni, A. *Clin. Sci. (Lond)* **2001**, 101, 651-7; WO 01/56995 A1; EP0797997 B1; Wirth, K. J.; Bickel, M.; Hropot, M.; Gunzler, V.; Heitsch, H.; Ruppert, D.; Scholkens, B. A. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, 337, 45-53): Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades del hígado y la vesícula biliar" abarca, pero no se limita a, trastornos como hepatitis, cirrosis del hígado, fibrosis hepática (por ejemplo, debido a infecciones víricas (VHB/VHC), toxinas (alcohol), esteatosis hepática, estasis biliar, hipoxia), hipertensión portal, síndrome hepatorenal, edema hepatogénico, colangitis, colecistitis, pancreatitis aguda y crónica, y cólico biliar.
- 10 Enfermedades del tracto urinario y del riñón: Dentro de la presente solicitud la frase "Enfermedades del tracto urinario y del riñón" abarca, pero no se limita a, infecciones del tracto urinario tales como cistitis aguda y crónica, cistitis intersticial (Campbell, D.J. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2001**, 28, 1060-5; Meini, S.; Patacchini, R.; Giuliani, S.; Lazzeri, M.; Turini, D.; Maggi, C. A.; Lecci, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 388, 177-82; Zuraw, B. L.; Sugimoto, S.; Parsons, C. L.; Hugli, T.; Lotz, M.; Koziol, J. *J. Urol.* **1994**, 152, 874-8; Rosamilia, A.; Clements, J. A.; Dwyer, P. L.; Kende, M.; Campbell, D. J. *J. Urol.* **1999**, 162, 129-34), vejiga irritable, vejiga hiperactiva (documento WO 2007003411 A2), incontinencia que incluye pero no se limita a incontinencia de estrés, de urgencia y refleja, hiperplasia benigna de próstata (Srinivasan, D.; Kosaka, A.H.; Daniels, D.V.; Ford, A.P.; Bhattacharya, A. *Eur J Pharmacol.* **2004**, 504(3): 155-67), enfermedad renal crónica, uretritis, enfermedades renales inflamatorias incluyendo glomerulonefritis, enfermedad glomerular del riñón, nefritis intersticial, pielonefritis, diuresis, proteinuria, natriuresis, calciuresis, trastornos del equilibrio hídrico, trastornos del equilibrio electrolítico, trastornos del equilibrio ácido-base y cólico renal, fibrosis renal, disfunción crónica del aloinjerto renal, nefropatía inducida por contraste.
- 25 Enfermedades de órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades de órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos" abarca, pero no está limitada, a la movilidad alterada de los espermatozoides, infertilidad masculina, orquitis, prostatitis, potenciación de la próstata, mastitis, enfermedades inflamatorias de la pelvis, infecciones vaginales y dolor, anexitis, colpitis, ulcus suave, sífilis, síndrome de hiperestimulación ovárica y purgaciones (Ujioka, T.; Matsuura, K.; Tanaka, N.; Okamura, H. *Hum Reprod.* Nov **1998**; 13(11):3009-15.).
- 30 Enfermedades del sistema hormonal: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades del sistema hormonal" abarca, pero no se limita a, trastornos menstruales y dolor, alteración climatérica, emesis, contracciones uterinas prematuras, labor prematura, endometriosis, endometritis, mioma, pre-eclampsia.
- 35 Enfermedades metabólicas: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades metabólicas" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como la diabetes, incluyendo diabetes mellitus no dependiente de insulina, retinopatía diabética, edema macular diabético (Speicher, M. A.; Danis, R. P.; Criswell, M.; Pratt, L. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2003**, 8, 239-50; Gao, B. B.; Clermont, A.; Rook, S.; Fonda, S. J.; Srinivasan, V. J.; Wojtkowski, M.; Fujimoto, J. G.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Bursell, S. E.; Aiello, L. P.; Feener, E. P. *Nat. Med.* **2007**, 13, 181-8; Tranos, P. G.; Wickremasinghe, S. S.; Stangos, N. T.; Topouzis, F.; Tsinopoulos, I.; Pavesio, C. E. *Surv. Ophthalmol* **2004**, 49, 470-90), nefropatía diabética y neuropatía diabética, resistencia a la insulina y ulceración diabética, enfermedades del metabolismo de las proteínas y purinas tales como la gota y el trastorno del lipometabolismo, hipoglucemia.
- 45 Enfermedades cardiovasculares: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades cardiovasculares" abarca, pero no se limita a, trastornos que incluyen permeabilidad vascular, vasodilatación, trastornos circulatorios periféricos, trastornos circulatorios arteriales incluyendo aneurisma aórtico, aneurisma aórtico abdominal, aneurisma aórtico cerebral, hipertensión e hipotensión asociadas a sepsis, reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, aterosclerosis incluyendo ruptura de la placa aterosclerótica (Fernando, A.N.; Fernando, L.P.; Fukuda, Y.; Kaplan, A.P. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* jul **2005**;289(1):H251-7) hemangioma, angiofibroma, trastornos venosos tales como trombosis, varicosidad, flebitis, tromboflebitis, flebotrombosis, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, síndrome carcinoide, angina de pecho, disritmias cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias incluyendo endocarditis, pericarditis y pericarditis constrictiva, miocarditis, infarto de miocardio, síndrome post infarto de miocardio, dilatación ventricular izquierda, lesión post reperfusión isquémica, choque y colapso incluyendo choque séptico, alérgico, postraumático y hemodinámico, embolia de líquido amniótico (Robillard, J.; Gauvin, F.; Molinaro, G.; Leduc, L.; Adam, A.; Rivard, G.E. *Am J Obstet Gynecol.* oct **2005**; 193(4): 1508-12.),
- 50 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que incluye SIRS provocado por derivación del pulmón cardíaco durante la cirugía, sepsis y complicaciones internas y externas durante la cirugía de derivación cardiopulmonal (incluyendo, entre otros, los efectos hemodinámicos adversos después de la reversión de heparina con protamina sulfato (Pretorius, M.; Scholl, F.G.; McFarlane, J.A.; Murphey, L.J.; Brown, N.J. *Clin Pharmacol Ther.* nov **2005**;78(S):477-85).
- 60 Enfermedades de la sangre: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades de la sangre" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como la coagulación, coagulopatía intravascular diseminada, hemorragia, diátesis hemorrágica, hipercoesterolemia e hiperlipemia, choque hipovolémico, hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 65 Enfermedades linfáticas: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades linfáticas" como se usa en el presente documento abarca, pero no se limita a, esplenomegalia, linfangitis, linfadenitis y adenoides hiperplásicas.

- Trastornos del sistema nervioso central: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos del sistema nervioso central" abarca, pero no se limita a, trastornos como enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central incluyendo encefalitis, meningitis, encefalomielitis, meningoencefalitis, hidrocefalia, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, edema de la médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos incluyendo envejecimiento, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, neuritis y neuropatía periférica, depresiones, anorexia, ansiedad y esquizofrenia, trastornos del sueño.
- Trastornos cerebrales: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos cerebrales" abarca, pero no se limita a, trastornos que incluyen mejora nootrópica o cognitiva, angiopatía amiloide cerebral, apoplejía, trauma en la cabeza y el cerebro, lesión cerebral traumática (Marmarou, A.; Guy, M.; Murphey, L.; Roy, F.; Layani, L.; Combal, J.P.; Marquer, C.; American Brain Injury Consortium *J Neurotrauma* dic **2005**;22(12): 1444-55), tumor cerebral, daño por calor cerebral, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, edema cerebral post traumático y post isquémico, edema cerebral general, enfermedad de montaña aguda y preferentemente edema cerebral a gran altitud (HACE), edema cerebral citotóxico, edema cerebral vasogénico, edema cerebral posquirúrgico, edema cerebral asociado con enfermedades metabólicas, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o barrera tumoral hematoencefálica.
- Enfermedades del sistema musculoesquelético: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades del sistema musculoesquelético" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como trastornos inflamatorios musculoesqueléticos, artrosis, osteoartritis, condroporosis después de un traumatismo articular o una inmovilización relativamente larga de una articulación después de meniscos o lesiones de la rótula o ligamentos tom, artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis incluyendo la artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis vertebral, artritis séptica, artritis psoriásica, poliartritis crónica, reumatismo, Síndrome de Sjögren, lumbago, espondilitis, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, osteomielitis, esguince, tenosinovitis, reabsorción ósea inducida por inflamación, fractura o similares, osteoporosis, dolor musculoesquelético y endurecimiento, síndrome del disco vertebral.
- Trastornos de alergia: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos de alergia" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como reacciones alérgicas generales, alergia alimentaria, choque anafiláctico, hipersensibilidad alérgica de contacto, reacciones alérgicas en la piel, asma alérgica, conjuntivitis vernal y rinitis alérgica estacional o perenne (Summers, C.W.; Pumphrey, R.S.; Woods, C.N.; McDowell, G.; Pemberton, P.W.; Arkwright, P.D. *J Allergy Clin Immunol.* **2008**,121(3), 632-638)
- Dolor: Dentro de la presente solicitud el término "dolor" abarca, pero no se limita a, dolor mediado central y periféricamente, dolor vascular, dolor visceral, dolor inflamatorio mediado, dolor neurálgico, dolor referido, dolor nociceptivo, dolor reflexivo, dolor psicossomático, dolor agudo tales como el provocado por una lesión aguda, trauma o cirugía de huesos, músculo, tejido, tejido blando, órganos, dolor después de las picaduras de insectos, síndrome de dolor post accidente cerebrovascular, dolor postoperatorio, dolor progresivo relacionado con la enfermedad, dolor crónico tal como el provocado por afecciones de dolor neuropático (que incluyen pero no se limitan a síndrome de dolor regional complejo (documento WO00/75107 A2; Yamaguchi-Sase, S.; Hayashi, I.; Okamoto, H.; Nara, Y.; Matsuzaki, S.; Hoka, S.; Majima, M. *Inflamm. Res.* **2003**, 52, 164-9; Petersen, M.; Eckert, A. S.; Segond von Banchet, G.; Heppelmann, B.; Klusch, A.; Kniffki, K. D. *Neuroscience* **1998**, 83, 949-59; Birklein, F.; Schmelz, M.; Schiffer, S.; Weber, M. *Neurology* **2001**, 57, 2179-84; Weber, M.; Birklein, F.; Neundorfer, B.; Schmelz, M. *Pain* **2001**, 91, 251-7), causalgia, morbus sudeck, distrofia simpática refleja), neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, dolor relacionado con el cáncer, dolor asociado a artritis reumatoide, osteoartritis (Bond, A. P.; Lemon, M.; Dieppe, P. A.; Bhoola, K. D. *Immunopharmacology* **1997**, 36, 209-16; Cassim, B.; Naidoo, S.; Ramsaroop, R.; Bhoola, K. D. *Immunopharmacology* **1997**, 36, 121-5; Calixto, J. B.; Cabrini, D. A.; Ferreira, J.; Campos, M. M. *Pain* **2000**, 87, 1-5; Kaneyama, K.; Segami, N.; Sato, J.; Fujimura, K.; Nagao, T.; Yoshimura, H. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* **2007**, 65, 242-7), teno-sinovitis, gota, menstruación y angina, fibromialgia, dolor ocular, dolor de espalda, dolor de cabeza, cefaleas en racimo, migraña (Ebersberger, A.; Ringkamp, M.; Reeh, P.W.; Handwerker, H.O. *J Neurophysiol.* jun **1997**;77(6):3122-33.), dolor inflamatorio, que puede estar asociado a inflamación aguda o inflamación crónica. El dolor inflamatorio incluye pero no se limita a dolor neuropático, dolor isquémico, dolor inducido por artritis, dolor muscular inducido por inflamación aguda o crónica, neuralgia causada por inflamación aguda o crónica, hiperalgesia. También neuropatía periférica inducida por quimioterapia, hiperalgesia, hiperalgesia inducida por opioides y fiebre. Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles como agente analgésico para su uso durante la anestesia general y monitorizada.
- Enfermedades infecciosas: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades infecciosas" abarca, pero no se limita a, enfermedades incluyendo aquellas mediadas por bacterias, virus, hongos, parásitos, protozoos, priones o infecciones micobacterianas. Particularmente, la presente invención es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Moracella*, *Haemophilus* y *Yersinia*. Los ejemplos de infecciones bacterianas incluyen, pero no se limitan a enfermedades como peste, sepsis, tífus epidémico, intoxicación alimentaria, tétanos, escarlatina, tos ferina, difteria. Los ejemplos de infecciones víricas incluyen, pero no se limitan a enfermedades tales como la varicela y el herpes zoster, SIDA, gripe,

viruela y enfermedades infantiles tales como sarampión, rubeola, paperas, poliomielitis anterior aguda. La presente invención es útil para el tratamiento de infecciones por protozoos y parásitos provocadas por *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagoides farinae* y *Plasmodium* inductores de malaria. Los ejemplos de infecciones por priones incluyen, pero no se limitan a enfermedades tales como la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), enfermedad de Creutzfeldt Jacob y kuru, dengue, fiebre hemorrágica.

Trastornos inflamatorios: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos inflamatorios" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como la reacción de fase aguda, inflamación local y sistémica e inflamación provocada por otras enfermedades de cualquier tipo, etiología o patogénesis y provocada por aquellas enfermedades inflamatorias especificadas en esta solicitud.

Lesiones: Dentro de la presente solicitud el término "lesiones" abarca, pero no se limita a, trauma múltiple, traumatismo craneal, lesiones pulmonares, heridas externas, internas y quirúrgicas.

Trastornos de inmunología: Dentro de la presente solicitud la frase "trastornos de inmunología" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como hiperestesia, trastornos autoinmunitarios, rechazo de injerto en trasplante, toxicidad de trasplante, inflamación granulomatosa/remodelación de tejidos, miastenia grave, inmunosupresión, enfermedades del inmunocomplejo, sobre- y subproducción de anticuerpos, vasculitis, función de injerto retardada, lupus.

Cánceres: Dentro de la presente solicitud el término "cánceres" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como cáncer de tumor sólido incluyendo cáncer de mama, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células microcíticas y cáncer de pulmón de células microcíticas), cáncer de próstata, cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, vesícula biliar y vías biliares, páncreas, laringe, pulmón, hueso, osteosarcoma, tejido conectivo, cáncer de piel incluyendo síndrome de Kaposi, melanoma y metástasis cutáneas, cáncer epidermoide, carcinoma de células basales, cuello uterino, cuerpo del endometrio, cáncer de ovario, testículos, vejiga, uréter y uretra, riñón, ojo, cerebro y sistema nervioso central, pseudotumor cerebral, sarcoma, sarcoide, tiroides y otras glándulas endocrinas (incluyendo pero no limitado a tumores carcinoides), enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkinianos, mieloma múltiple, neoplasias hematopoyéticas que incluyen leucemias y linfomas que incluyen linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos, invasión tumoral, metástasis, ascitis, crecimiento tumoral y angiogénesis.

Enfermedades hereditarias: Dentro de la presente solicitud la frase "enfermedades hereditarias" abarca, pero no se limita a, trastornos tales como angioedema hereditario (Davis, A. E. et al., 3rd *Transfus. Apher. Sci.* **2003**, 29, 195-203; Zuraw, B. L. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2006**, 26, 691-708; Bas, M. et al. *Allergy* **2006**, 61, 1490-2) y edema angioneurótico, condrocalcinosis, enfermedad de Huntington, mucoviscidosis.

Edema: Dentro de la presente solicitud el término "edema" abarca, pero no se limita a, edema general y edema provocado por inflamación, edema inducido por deficiencia de factor XII, otros fármacos, por ejemplo, angioedema inducido por fármacos, incluyendo pero no limitado a angioedema inducido por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Mathelier-Fusade, P. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2006**, 30, 19-23; Finley, C. J. et al. *Am. J. Emerg. Med.* **1992**, 10, 550-2; Bielory, L. et al. *Allergy Proc.* **1992**, 13, 85-7), infección, quemaduras, lesiones, trauma, congelación, cirugía, distorsiones, fracturas, exposición a gran altitud (por ejemplo, edema pulmonar a gran altitud (HAPE) y edema cerebral a gran altitud (PLACE)), enfermedades y trastornos hereditarios, autoinmunes y de otro tipo, particularmente pero no limitado a aquellos trastornos especificados en esta solicitud, edema inducido por estrés (hinchazón pronunciada) del intestino.

Síndrome o síndromes de fuga capilar: Dentro de la presente solicitud la frase "síndrome o síndromes de fuga capilar" abarca, pero no se limita a, síndrome de fuga capilar sistémica en sepsis (Marx, G. *Eur J Anaesthesiol.* **2003** 20(6):429-42; Traber, D.L. *Crit Care Med.* **2000**, 28(3):882-3), quemadura (Jonkam, C.C.; Enkhbaatar, P.; Nakano, Y.; Boehm, T.; Wang, J.; Nussberger, J. E. et al.; Traber, D.L.; Herndon, D.; Traber, D.L. *Shock* **2007**;28(6):704-9), alergia, afecciones inducidas por fármacos/toxinas, trasplante de órganos y terapia con citocina IL-2.

El compuesto de acuerdo con la presente invención también puede usarse como o para la fabricación de un agente de diagnóstico. Un agente de diagnóstico tal es particularmente útil en el diagnóstico de las enfermedades y afecciones desveladas en el presente documento, que puede abordarse por el compuesto de la presente invención con fines terapéuticos y/o profilácticos. El compuesto de acuerdo con la presente invención también tiene utilidad en metodología y diagnósticos específicos como se desvela a continuación en el presente documento.

Metodología y diagnóstico: Los compuestos de la invención pueden marcarse con isótopos, marcadores de fluorescencia o luminiscencia, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, cualquier otro marcador de afinidad como nanocuerpos, aptámeros, péptidos, etc., enzimas o sustratos enzimáticos. Estos compuestos marcados de esta invención son útiles para mapear la ubicación de los receptores de bradiquinina *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e *in situ* (por ejemplo, en secciones de tejido a través de autorradiografía) y como radiotrazadores para la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y similares para caracterizar esos receptores en sujetos vivos u otros materiales.

También se desvelan métodos para alterar la actividad de transducción de señales de los receptores de bradiquinina *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención y los derivados marcados de los mismos pueden usarse como patrón y reactivo para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para unirse al receptor BK B2.

Se desvelan además métodos para localizar o detectar un receptor BK B2 en un tejido, preferentemente una sección de tejido, cuyos métodos implican poner en contacto la muestra de tejido que contiene el receptor BK B2 con un compuesto marcado de manera detectable de acuerdo con la presente invención en condiciones que permitan la unión del compuesto al receptor BK B2 y detectar el compuesto unido. Dichos métodos y sus respectivas condiciones se conocen por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, el ensayo de unión desvelado en el Ejemplo 12.

Se desvela además un método para tratar a un paciente que padece una afección o enfermedad que responde a la modulación del receptor BK B2 como se menciona anteriormente. El método para el tratamiento de un sujeto que necesita dicho tratamiento comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de [1] a [24], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento, o una preparación de combinación como se desvela en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento modificador de la enfermedad como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes del inicio de los síntomas, a fin de evitar, retrasar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, después del inicio de los síntomas, para reducir la gravedad y/o la duración de los síntomas). Una condición es "sensible a la modulación del receptor BK B2" si la modulación de la actividad del receptor BK B2 da como resultado el alivio de la afección o un síntoma de la misma. Los pacientes pueden incluir, entre otros, primates (especialmente humanos), animales de compañía domesticados (tales como perros, gatos, caballos) y ganado (tales como ganado, cerdos, ovejas), con dosificaciones como se describen en el presente documento.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención tienen propiedades mejoradas en comparación con los antagonistas de los receptores BK B2 conocidos en el estado de la técnica, especialmente, una o más propiedades farmacocinéticas y/o fisicoquímicas mejoradas, incluyendo, por ejemplo, la biodisponibilidad, la estabilidad metabólica, actividad/selectividad mejorada, baja toxicidad y baja interacción farmacológica. En consecuencia, el compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), la composición farmacéutica, o la preparación combinada desvelada en el presente documento puede usarse como medicamento. Por ejemplo, el compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), la composición farmacéutica, o la preparación combinada desvelada en el presente documento puede usarse en el tratamiento y/o la prevención de una afección que responde a la modulación del receptor BK B2, incluyendo, por ejemplo, las afecciones mencionadas anteriormente.

La presente invención se ilustra ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos a partir de los cuales pueden tomarse características, realizaciones y ventajas adicionales de la presente invención. Sin embargo, la invención no debe interpretarse estando limitada a los ejemplos, pero abarca la materia objeto definida en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

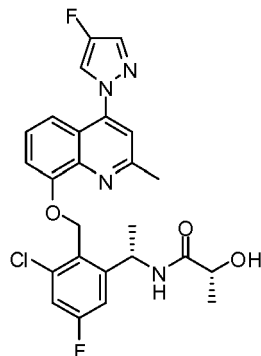
Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos son como se indica a continuación:

ACN es acetonitrilo
BuLi es *n*-butillitio
conc. es concentrado
DCM es diclorometano
DIPEA es etil-diisopropil-amina
DMF es dimetilformamida
EA es acetato de etilo
HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento
MeOH es metanol
NBS es *N*-bromosuccinimida
NMP es *N*-metilpirrolidona
PyAOP es hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
PyBOP es hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TA es temperatura ambiente
THF es tetrahidrofurano
TLC es cromatografía de capa fina
TFA es ácido trifluoroacético
sat. es saturado

En los siguientes ejemplos se proporcionan ejemplos específicos para la preparación de compuestos de fórmula (I). A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos son de calidad comercial estándar y se usan sin purificación adicional o se preparan fácilmente a partir de dichos materiales por métodos rutinarios. Los

expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que pueden variarse materiales de partida y condiciones de reacción, lo que incluye etapas adicionales para producir compuestos abarcados por la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto N.º 1



(R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxipropanamida

Etapas A. Síntesis de 3-amino-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

Se disolvió 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo [Gillmore, A. T. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1897-1904] (4,69 g, 22 mmol) en MeOH (100 ml) y se añadió paladio sobre carbón vegetal activado - Pd al 10 % (200 mg). La solución se lavó abundantemente y se evacuó tres veces con nitrógeno antes de lavarse abundantemente con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en 1 atm de hidrógeno. Después de la finalización de la reacción según indicó la TLC (21 h), la solución se filtró sobre gel de sílice. La torta de filtro se lavó con metanol (5 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título. EM (m/z): 184,0 [M+H⁺].

Etapas B. Síntesis de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

Se añadió NaNO₂ (1,68 g, 24,4 mmol) a una solución de 3-amino-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (4,00 g, 18,8 mmol) en HCl acuoso semiconcentrado (400 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C, se añadió CuCl (3,72 g, 37,5 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa concentrada de NaHCO₃ (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con DCM/heptano) para dar el compuesto del título.

Etapas C. Síntesis de 2-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenzoato de metilo

Se añadieron peróxido de benzoílo (26 mg, 0,11 mmol) y N-bromosuccinimida (210 mg, 1,18 mmol) a una solución agitada de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (200 mg, 0,99 mmol) en benceno (7,0 ml). Después de agitar a reflujo durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (1 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapas D. Síntesis de 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoato de metilo

Se añadió Cs₂CO₃ (617 mg, 3,20 mmol) a una solución agitada de 2-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenzoato (300 mg, 1,07 mmol) y 4-metoxifenol (172 mg, 1,39 mmol) en ACN (7,0 ml). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 342,1 [M+NH₄⁺].

Etapas E. Síntesis de ácido 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoico

Una solución de LiOH (2,37 g, 57 mmol) en agua (50 ml) se añadió a una solución agitada de 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoato de metilo (9,16 g, 28 mmol) en dioxano (100 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el valor de pH se ajustó a 1-2 mediante la adición de HCl acuoso conc. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.

Etapas F. Síntesis de 1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanona

Una solución de metilítio (1,6 M, 30,2 ml) en éter dietílico se añadió gota a gota a una solución de ácido 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoico (5,00 g, 16 mmol) en éter dietílico anhidro (110 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso sat. (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título.

Etapas G. Síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (2,53 ml, 12,05 mmol), en una atmósfera de argón, a una solución de 1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanona (1,24 g, 4,02 mmol) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (535,5 mg, 4,42 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta su conversión completa (TLC). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota L-selectride (solución 1 M, 12,05 ml, 12,05 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta su conversión completa (TLC). A continuación, se añadió metanol (~10 ml) hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La solución se vertió en una solución acuosa sat. de NaCl (30 ml). Después, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite y se aclaró cuidadosamente con DCM. El filtrado se lavó con una solución acuosa sat. de NaCl. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 458,2 [M+HCO₂].

Etapas H. Síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina

Una solución de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,19 g, 5,29 mmol) en HCl metanólico 3 M (3,53 ml, 10,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta su conversión completa (TLC). La solución se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (6 ml) y agua (6 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM (m/z): 354,4 [M+HCO₂].

Etapas I. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

Se añadió anhídrido ftálico (862 mg, 5,82 mmol) a una solución de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina (1,64 g, 5,26 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se concentró al vacío. El residuo restante se calentó en aproximadamente 10 min a 175 °C en un recipiente abierto. Después de 45 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con heptano/EA) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 484,3 [M+HCO₂].

Etapas J. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

Una solución de nitrato de amonio cerio (IV) (3,36 g, 6,12 mmol) en H₂O (4 ml) se añadió a una solución agitada de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (1,07 g, 2,45 mmol) en ACN (20 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 h a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de salmuera (20 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título.

Etapas K. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona

Se añadieron SOCl₂ (288 µl, 3,96 mmol) y agua (4 µl) a una solución agitada de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (662 mg, 1,98 mmol) en DCM (10 ml) a TA. La solución se agitó hasta su conversión completa (TLC). Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 396,1 [M+HCO₂].

Etapas L. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

Se añadió Ca₂CO₃ (1,94 g, 5,95 mmol) a una solución agitada de (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona (698 mg, 1,98 mmol) y 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol (482 mg, 1,98 mmol) en ACN (20 ml). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 559,3 [M+H⁺].

Etapas M. Síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina
Se añadió hidrato de hidrazina (371 µl) a una solución de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-

metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (1,07 g, 1,91 mmol) en EtOH (30 ml). Después de agitar durante 2 h a 85 °C, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con DCM/MeOH/NH₃ acuoso conc.) para producir el compuesto del título. EM (m/z): 429,4 [M+H⁺].

5 Etapla N. Síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi)propanamida

10 Posteriormente, se añadieron PyAOP (90,7 mg, 174 µmol) y DIPEA (29,4 mg, 227 µmol) a una solución agitada de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (55,1 mg, 137 µmol) y ácido (R)-2-hidroxi)propanoico (13,9 mg, 154 µmol) en DMF (4,5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 501,2 [M+H⁺].

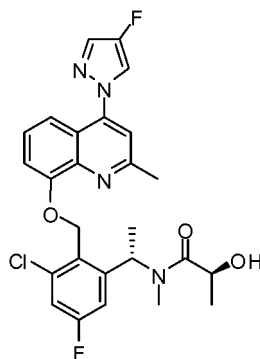
15 Etapla O. Síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-8-metoxi-2-metilquinolina

20 Se añadió K₂CO₃ (4,99 g, 36,1 mmol) a una mezcla agitada de 4-cloro-8-metoxi-2-metilquinolina (5,00 g, 24,0 mmol) y 4-fluoro-1H-pirazol (3,85 g, 28,8 mmol) en NMP anhidra (12 ml). Después de agitar durante 48 h a 140 °C, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El residuo se aclaró con DMF (13 ml). Después, se añadió agua (90 ml) a los filtrados combinados. El precipitado se retiró por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 258,0 [M+H⁺].

Etapla P. Síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol

25 Una solución de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-8-metoxi-2-metilquinolina (5,51 g, 21,4 mmol) en tolueno anhidro (37,8 ml) se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota a una mezcla agitada vigorosamente de AlCl₃ (8,58 g, 64,3 mmol) en tolueno anhidro (32,4 ml). Después de agitar durante 8 h a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (106 ml) y NH₃ acuoso conc. (27 ml). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla se centrifugó. El sobrenadante se extrajo con EA (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto N.º 2



35 (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

40 Etapla A. Síntesis de (2S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanamida

45 Se hizo reaccionar (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina (100 mg, 323 µmol) con ácido (2S)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoico [Garner P. *et al. J. Org. Chem.* (2002), 67(17), 6195-6209] (84,3 mg, 484 µmol) de acuerdo con la síntesis de N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 488,5 [M+Na].

50 Etapla B. Síntesis de (2S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-N-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanamida

Se disolvió (2S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanamida (50 mg, 107 µmol) en DMF anhidra (aprox. 5 ml/mmol). En una atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico [60 % en parafina] (4,7 mg, 118 µmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadió

yodometano (33,3 µl, 535 µmol) y la agitación se continuó hasta su conversión completa (TLC). Se añadió agua y se realizó varias veces extracción con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 502,3 [M+Na].

Etapa C. Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

Se hizo reaccionar (2S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-N-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanamida (41,0 mg, 85 µmol) con nitrato de amonio cerio (IV) (117,1 mg, 214 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona. El producto en bruto se disolvió en metanol, se añadió una solución 3 M de HCl metanólico y se continuó agitando a TA hasta su conversión completa (TLC). La evaporación a presión reducida dio el compuesto del título. EM (m/z): 312,4 [M+Na].

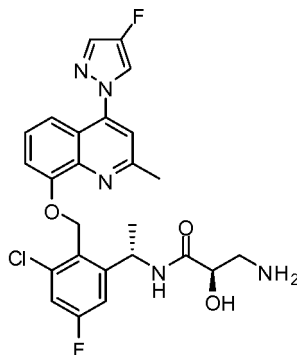
Etapa D. Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

Se hizo reaccionar (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (13,70 mg, 47 µmol) con SOCl₂ (6,82 µl, 11,18 mg, 156 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 330,4 [M+Na].

Etapa E. Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

Se hizo reaccionar (S)-N-((S)-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (14,6 mg, 47 µmol) con 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol (12 mg, 47 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 515,5 [M+H⁺].

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto N.º 3



(R)-3-amino-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo

Etapa A. Síntesis de ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo

Se añadieron K₂CO₃ (107 mg, 0,78 mmol) y NaHCO₃ (107 mg, 1,27 mmol) a unas mezclas de ácido (R)-3-amino-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (668 mg, 6,36 mmol) en dioxano y agua (3:1, v/v, 10 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (998 mg, 6,99 mmol) y la agitación se continuó durante una noche a TA. Después, la mezcla se acidificó a pH 2 usando HCl 1 M. A continuación, la mezcla se extrajo varias veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. EM (m/z): 206,2 [M+H⁺].

Etapa B. Síntesis de (R)-3-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etilamino)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo

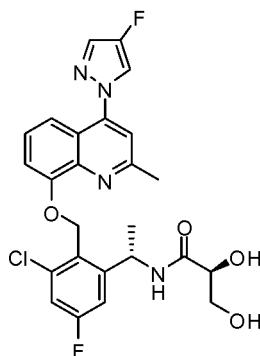
Se hizo reaccionar (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (25 mg, 0,06 mmol) con ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (18,0 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo para dar el compuesto del título. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

Etapa C. Síntesis de (R)-3-amino-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió (R)-3-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etilamino)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo en metanol y se añadió una solución 3 M de HCl metanólico y se continuó agitando a TA hasta su conversión completa (TLC). La evaporación a presión reducida dio el compuesto del título. EM (m/z): 515,5 [M+H⁺].

hidroxi-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo en bruto en DCM (1,5 ml) y se añadió TFA (200 µl). La mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con tolueno (1,5 ml) y se concentró al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 516,5 [M+H⁺].

5 Ejemplo 4: Preparación del Compuesto N.º 4



10 (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2,3-dihidroxiopropanamida

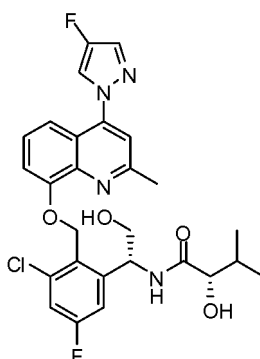
EtapA. Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida

15 Se hizo reaccionar (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (25,0 mg, 0,06 mmol) con ácido (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (12,8 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida para dar el compuesto del título en bruto. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

20 EtapA. Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2,3-dihidroxiopropanamida

25 Se disolvió (S)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida en bruto en MeOH (1,0 ml) y se añadió HCl concentrado (5 gotas). La mezcla se agitó durante 20 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 517,1 [M+H⁺].

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto N.º 5



30 (S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)-2-hidroxi)etil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida

35 EtapA. Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-2-metilnilina

40 Se disolvió 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (3,04 ml, 22,0 mmol) en una mezcla 4:1 de dioxano y agua (110 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron polvo de Zn (14,4 g, 220 mmol) y NH₄Cl (11,8 g, 220 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después de completarse la conversión, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite. Esta se aclaró cuidadosamente con EA y el filtrado se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa B. Síntesis de 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-metilbenceno

Se añadió NaNO_2 (1,93 g, 28,0 mmol) a una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (4,40 g, 21,6 mmol) en ácido acético (100 ml) y HCl acuoso semiconcentrado (400 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C, se añadió

5 CuCl (3,72 g, 37,5 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a TA y la agitación se continuó durante 3 h más. Posteriormente, la mezcla se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa concentrada de NaHCO_3 (1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío (temperatura del baño máx. 30 °C, vacío >0,02 MPa (>150 mbar)) para dar el compuesto del título.

Etapa C. Síntesis de 1-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenceno

Se añadieron NBS (4,61 g, 25,9 mmol) y AIBN (531 mg, 3,23 mmol) a una solución agitada de 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-metilbenceno (5,43 g, 21,6 mmol) en ACN (150 ml). Después de agitar durante 8 h a reflujo, la mezcla se

15 concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con heptano/EA) para dar el compuesto del título.

Etapa D. Síntesis de 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno Se añadió Cs_2CO_3 (14,5 g, 44,5 mmol) a una solución agitada de 1-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenceno (4,48 g, 14,8 mmol) y 4-metoxifenol (2,39 g, 19,3 mmol) en ACN (250 ml). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua (1x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título.

20

Etapa E. Síntesis de (R)-N-((R)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se añadió AlMe_3 (2 M en tolueno, 741 μl , 1,48 mmol) a una solución de (R,E)-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (325 mg, 1,17 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) a -78 °C. Después, en un segundo vial, se

30 añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 544 μl , 1,36 mmol) a una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno (427 mg, 1,24 mmol) en tolueno seco a -78 °C. La solución se agitó durante 15 min a esta temperatura. La solución que contenía 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno se añadió lentamente a la solución que contenía (R,E)-N-(2-(terc-butildimetilsililo)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida a -78 °C. La mezcla se agitó durante 22 h y se dejó que alcanzara TA. Después de completarse la conversión, la mezcla

35 de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EA y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para producir el compuesto del título. EM (m/z): 544,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Etapa F. Síntesis de (R)-2-amino-2-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanol

Se hizo reaccionar (R)-N-(R)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (149 mg, 0,27 mmol) con HCl metanólico 3 M (274 μl , 0,82 mmol) de acuerdo con la

45 síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 370,3 $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$.

Etapa G. Síntesis de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-2-hidroxi)etil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida

Posteriormente, se añadieron PyBOP (279 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (114 μl mg, 0,67 mmol) a una solución agitada de (R)-2-amino-2-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanol (87,0 mg, 0,27 mmol) y ácido (S)-(+)-2-hidroxi-3-metilbutírico (47,3 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 16 h a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en una solución saturada de amoníaco metanólico, se agitó a TA durante

50 3 h y se concentró al vacío. La purificación del residuo restante por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 426,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

55

Etapa H. Síntesis de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoilo)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo

Posteriormente, se añadieron piridina (300 μl) y cloruro de benzoilo (89,3 μl , 0,77 mmol) a una solución agitada de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-2-hidroxi)etil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida (131 mg, 0,31 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 23 h a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo restante se redisolvió en tolueno (2 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z):

60 634,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

65

Etapa I. Síntesis de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo

Se hizo reaccionar benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo (141 mg, 0,22 mmol) en ACN (2 ml) con nitrato de amonio cerio (IV) (304 mg, 0,56 mmol) en agua (400 µl) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 528,5 [M+H⁺].

Etapa J. Síntesis de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo

Se hizo reaccionar benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo (48,3 mg, 0,09 mmol) con SOCl₂ (13,3 µl, 0,18 mmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 546,6 [M+H⁺].

Etapa K. Síntesis de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo

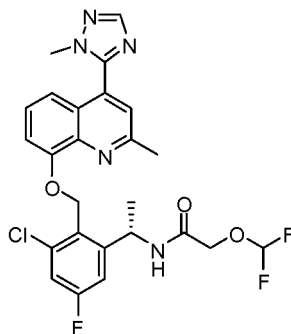
Se añadió Cs₂CO₃ (89,4 mg, 0,28 mmol) a una solución agitada de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo (46,8 mg, 0,09 mmol) y 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol (24,5 mg, 0,10 mmol) en ACN seco (1 ml). Después de agitar durante una noche, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 753,4 [M+H⁺].

Etapa L. Síntesis de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)-2-hidroxietil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida

Una solución de benzoato de (S)-1-((R)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo (46,2 mg, 0,06 mmol) en amoníaco metanólico concentrado se agitó durante una noche a TA. Después de completarse la conversión (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título. EM (m/z): 545,2 [M+H⁺].

Etapa M. Síntesis de (R,E)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Una solución de etóxido de titanio (IV) (363 µl, 1,73 mmol), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (210 mg, 1,73 mmol) y (terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (300 µl, 1,58 mmol) en DCM seco (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a TA durante 22 h. Después de completarse la conversión (TLC), la reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se filtró sobre una capa de celite. A continuación, el filtro se aclaró cuidadosamente con DCM (2 x 15 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título.

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto N.º 6

(S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

Etapa A. Síntesis de 8-metoxi-2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolina Se suspendieron 4-cloro-8-metoxi-2-metilquinolina (5,00 g, 24,15 mmol), 1-metil-1,2,4-triazol (42,74 ml, 48,30 mmol), K₂CO₃ (6,67 g, 48,30 mmol), Pd(OAc)₂ (0,54 g, 2,41 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (1,87 g, 5,07 mmol) y ácido trimetilacético

(2,47 g, 24,15 mmol) en xileno seco (20 ml). El matraz se evacuó y posteriormente se ventiló con nitrógeno. El procedimiento de desgasificación se repitió dos veces. La mezcla se calentó a 140 °C durante 18 h. Después de completarse la conversión, la mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 255,4 [M+H⁺].

5

Etapas B. Síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-ol

Una solución de 8-metoxi-2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolina (3,14 g, 12,35 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota a una mezcla agitada vigorosamente de AlCl₃ (4,94 g, 37,06 mmol) en tolueno anhidro (25 ml). Después de agitar durante 8 h a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (68 ml) y posteriormente NH₃ acuoso conc. hasta pH 10 (~1,7 ml). La mezcla se centrifugó. El sobrenadante se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 239,2 [M-H⁺].

15

Etapas C. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

Se hizo reaccionar (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona (34,3 mg, 97 µmol) con 2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-ol (23,4 mg, 97 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 556,3 [M-H⁺].

20

Etapas D. Síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina

25

Se desprotegió (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (45,5 mg, 82 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 448,3 [M+Na⁺].

30

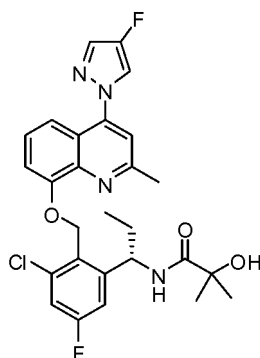
Etapas E. Síntesis de (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

Se hicieron reaccionar (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (28,9 mg, 68 µmol) y ácido 2-(difluorometoxi)acético (11,1 mg, 88 µmol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-2-hidroxipropanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 535,0 [M+H⁺].

35

Ejemplo 7: Preparación del Compuesto N.º 7

40



(S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

45

Etapas A. Síntesis de 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)metanol Se añadió en varias porciones LiBH₄ (200 mg, 9,3 mmol) a una solución agitada de 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzoato de metilo (347 mg, 0,81 mmol) en THF (8,9 ml) y MeOH (2 ml) a TA durante un periodo de 3 h. Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con EA/heptano) para dar el compuesto del título.

50

Etapas B. Síntesis de 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzaldehído Se disolvió 3-cloro-5-fluoro-2-((4-

metoxifenoxi)metil)fenil)metanol (1,70 g, 5,73 mmol) en una mezcla 1:1 de dioxano y tolueno (70 ml) y se añadió óxido de manganeso (IV) (9,96 g, 114,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que se completó la reacción (TLC). Después de la filtración sobre Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título.

5 Etapa C. Síntesis de (*R,E*)-*N*-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

En una atmósfera de argón, se disolvieron 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benzaldehído (317 mg, 1,08 mmol) y (*R*)-*t*-Bu-sulfinilamida (143 µl, 1,18 mmol) en THF anhidro (5 ml). A continuación, se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (676,5 ml, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 420,1 [M+Na].

15 Etapa D. Síntesis de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disolvió (*R,E*)-*N*-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)bencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (352,0 mg, 884,67 µmol) en THF (20 ml). Se añadió gota a gota una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF (2,21 ml, 2,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió cuidadosamente hielo antes de la disolución con una solución acuosa sat. de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y, después de filtración, se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar los compuestos del título. Isómero *R*: EM (m/z): 428,3 [M+H⁺] e isómero *S*: EM (m/z): 428,0 [M+H⁺].

25 Etapa E. Síntesis de (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propan-1-amina

Se hizo reaccionar (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (182 mg, 425 µmol) con una solución 3 M de HCl metanólico de acuerdo con la síntesis de (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 324,1 [M+H⁺].

30 Etapa F. Síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona

Se hizo reaccionar (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propan-1-amina (95,4 mg, 295 µmol) con anhídrido ftálico (48 mg, 324 µmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 454,6 [M+H⁺].

Etapa G. Síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona

Se hizo reaccionar (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (102 mg, 225 µmol) con nitrato de amonio cerio (IV) (308 mg, 562 µmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 370,3 [M+Na].

Etapa H. Síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)propil)isoindolin-1,3-diona

Se hizo reaccionar (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (52,9 mg, 152 µmol) con SOCl₂ (22,06 µl, 304 µmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 388,3 [M+Na].

50 Etapa I. Síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona

Se hizo reaccionar (*S*)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)propil)isoindolin-1,3-diona (53,3 mg, 146 µmol) con 4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol (35,4 mg, 146 µmol) de acuerdo con la síntesis de metil (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 573,4 [M+H⁺].

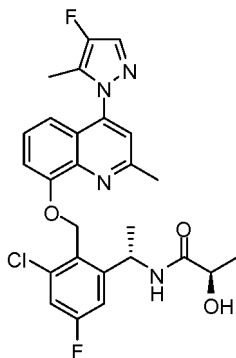
Etapa J. Síntesis de (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)propan-1-amina

Se hizo reaccionar (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona (80,8 mg, 141 µmol) con hidrato de hidrazina (27,5 µl, 282 µmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 444,1 [M+H⁺].

65 Etapa K. Síntesis de (*S*)-*N*-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)propil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Se hizo reaccionar (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)propan-1-amina (18 mg, 41 μ mol) con ácido alfa-hidroxiisobutírico (4,9 mg, 47 μ mol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 529,6 [M+H⁺].

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto N.º 8



(R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida

Etapa A. Síntesis de 4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-metoxi-2-metilquinolina

Una mezcla de 4-hidrazinil-8-metoxi-2-metilquinolina (100 mg, 0,493 mmol) y 3-fluoro-4,4-dimetoxibutan-2-ona (110 mg, 0,739 mmol) [Funabiki, K. et al *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *18*, 2679-2680] en HCl acuoso 5 M (5,3 ml) se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se repartió entre NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y DCM (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con MeOH/DCM) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 272,0 [M+H⁺].

Etapa B. Síntesis de 4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol

Se desmetiló 4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-8-metoxi-2-metilquinolina (118 mg, 0,436 mmol) de acuerdo con la síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol para dar el compuesto del título. EM (m/z): 258,1 [M+H⁺].

Etapa C. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

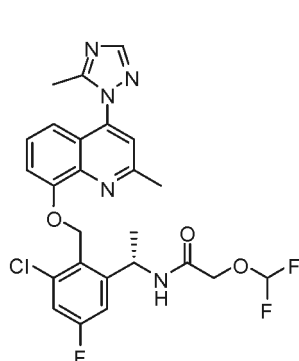
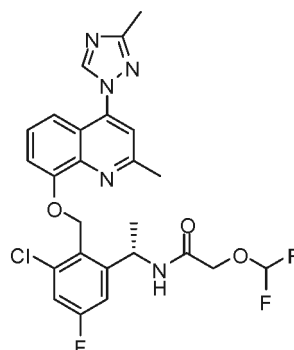
Se hicieron reaccionar 4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol (21,0 mg, 82 μ mol) con (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona (28,8 mg, 82 μ mol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 573,1 [M+H⁺].

Etapa D. Síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina

Se desprotegió (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (31,1 mg, 54 μ mol) de acuerdo con la síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 465,4 [M+Na⁺].

Etapa E. Síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida

Se acopló (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (20,5 mg, 46 μ mol) con ácido (R)-2-hidroxiopropanoico (4,8 mg, 53 μ mol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 515,9 [M+H⁺].

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto N.º 9 y el Compuesto N.º 10**Compuesto N.º 9****Compuesto N.º 10**

(S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (**9**) y (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (**10**)

Etapa A. Síntesis de 8-metoxi-2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolina y 8-metoxi-2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolina Se hizo reaccionar 4-cloro-8-metoxi-2-metilquinolina (100 mg, 0,481 mmol) con 3-metil-1H-1,2,4-triazol (46,0, 0,554 mmol) de acuerdo con la síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-8-metoxi-2-metilquinolina para dar una mezcla de los compuestos del título. EM (m/z): 255,3 [M+H⁺].

Etapa B. Síntesis de 2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol y 2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol

Una mezcla de 8-metoxi-2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolina y 8-metoxi-2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolina (153 mg, 0,602 mmol) se desmetiló de acuerdo con la síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol para dar una mezcla de los compuestos del título. EM (m/z): 241,1 [M+H⁺].

Etapa C. Síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona y (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona

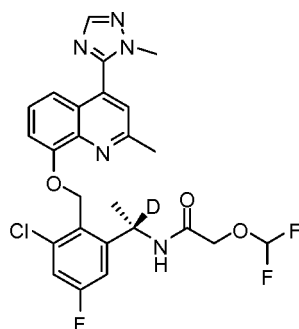
Una mezcla de 2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol y 2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol (48,3 mg, 0,201 mmol) se hizo reaccionar con (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona (70,7 mg, 0,201 mmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar una mezcla de los compuestos del título. EM (m/z): 556,4 [M+H⁺].

Etapa D. Síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina y (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina

Una mezcla de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona y (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona (111 mg, 201 µmol) se desprotegió de acuerdo con la síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina para dar los compuestos del título. EM (m/z): 448,3 [M+Na⁺].

Etapa E. Síntesis de (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida y (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

Una mezcla de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina y (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etanamina (19 mg, 43 µmol) se hizo reaccionar con ácido 2-(difluorometoxi)acético (7,2 mg, 56 µmol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxipropanamida y se purificó por HPLC para producir (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (EM (m/z): 534,2 [M+H⁺]) y (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (EM (m/z): 534,0 [M+H⁺])

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto N.º 11

(S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

5

Etapas A. Síntesis de (R)-N-((S)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Preparación de solución de deutero-L-selectride: Se añadió MeOH anhidro (0,591 ml, 14,6 mmol) a una suspensión agitada de LiAlD₄ (203 mg, 4,86 mmol) a 0 °C en 10 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA y después se añadió una solución de tri-sec-butilborano (1 M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol). La solución de deutero-L-selectride se usó después de agitar durante 15 min a TA.

Se añadió gota a gota etóxido de titanio (IV) (1,02 ml, 4,86 mmol), en una atmósfera de argón, a una solución de 1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanona (0,500 g, 1,62 mmol) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (216 mg, 1,78 mmol) en THF anhidro (1,7 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta su conversión completa (TLC). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota la solución de deutero-L-selectride. La mezcla se agitó a esta temperatura hasta su conversión completa (TLC). A continuación, se añadió metanol (~10 ml) hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La solución se vertió en una solución acuosa sat. de NaCl (5 ml). Después, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite y se aclaró cuidadosamente con DCM. El filtrado se lavó con una solución acuosa sat. de NaCl. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 415,3 [M+H⁺].

Etapas B. Síntesis de (S)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina

Se hidrolizó (R)-N-((S)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (323 mg, 779 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina para dar el compuesto del título. EM (m/z): 311,7 [M+H⁺].

30

Etapas C. Síntesis de (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

Se acopló (S)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina (50,0 mg, 161 µmol) con ácido 2-(difluorometoxi)acético (26,4 mg, 209 µmol) de acuerdo con la síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 419,2 [M+H⁺].

35

Etapas D. Síntesis de (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

40

Se desprotegió (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (38 mg, 91 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 312,7 [M+H⁺].

Etapas E. Síntesis de (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

45

Se cloró (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (19 mg, 61 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 330,7 [M+H⁺].

50

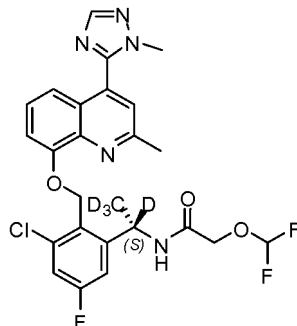
Etapas F. Síntesis de (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida

Se hizo reaccionar (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (20 mg, 57 µmol) con 2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-ol (14 mg, 57 µmol) de acuerdo con la síntesis de (S)-2-

55

(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 535,4 [M+H⁺].

Ejemplo 10A: Preparación del Compuesto N.º 11^a



N-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida

EtapA A: Se hizo reaccionar (*S*)-*N*-[(1,2,2,2-H₄)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2,2,2-H₄)acetaldehído (1,00 g, 15,6 mmol) con (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,07 g, 17,1 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*R,E*)-*N*-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida para dar el compuesto del título.

EtapA B: Síntesis de (*S*)-*N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se hizo reaccionar 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno (272,0 mg, 0,79 mmol) con (*S*)-*N*-[(1,2,2,2-H₄)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (113 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*R*)-*N*-((*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 440,5 [M+Na⁺]

EtapA C: Síntesis de (1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](²H₄)etan-1-amina

Se hizo reaccionar (*S*)-*N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (86,5 mg, 0,21 mmol) disuelta en metanol (1 ml) con HCl metanólico 3 M (207 µl, 0,62 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina para producir el compuesto del título. EM (m/z): 314,9 [M+H⁺]

EtapA D: Síntesis de *N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida

La reacción de (1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](²H₄)etan-1-amina (32 mg, 0,10 mmol) con ácido 2-(difluorometoxi)acético (14 mg, 0,11 mmol), PyAOP (70 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (21 µl, 0,18 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida produjo el compuesto del título en bruto. Se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/ heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 444,4 [M+Na⁺].

EtapA E: Síntesis de *N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida

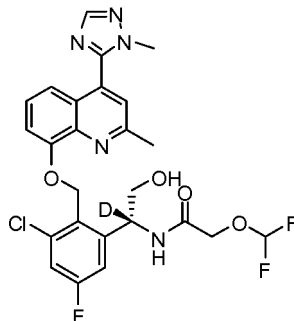
Se hizo reaccionar *N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[(4-metoxifenoxi)metil]fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida (29 mg, 0,070 mmol) con nitrato de amonio cerio (IV) (95,7 mg, 0,175 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título.

EtapA F: Síntesis de *N*-[(1S)-1-[3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida Se hizo reaccionar *N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida (18 mg, 0,057 mmol) con SOCl₂ (17 µl, 0,23 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título.

EtapA G: Síntesis de *N*-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida Se hizo reaccionar *N*-[(1S)-1-[3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil](1,2,2,2-H₄)etil]-2-(difluorometoxi)acetamida (14,3 mg, 43 µmol) con 2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-ol (11 mg, 47 µmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona. El producto en bruto se purificó por HPLC para producir el

compuesto del título. EM (m/z): 539,2 [M+H⁺].

Ejemplo 10B: Preparación del Compuesto N.º 11B



(*R*)-*N*-(1-Deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)-2-hidroxi-2-(difluorometoxi)acetamida

Etapas A. Síntesis de *tert*-butildimetil[2-oxo(2-²H)etoxi]silano

Una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)acetato de metilo (2,0 g, 10 mmol) en Et₂O anhidro (8,9 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de LiAlD₄ (0,49 g, 12 mmol) en Et₂O anhidro (35 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 40 min a -78 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (0,45 ml) y una solución acuosa al 15 % de NaOH (0,45 ml) a -78 °C. Después, se añadió agua (1,34 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título.

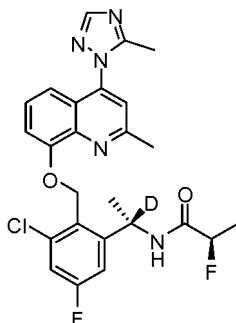
Etapas B. Síntesis de (*R*)-*N*-[(1*E*)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi](1-²H)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una solución de etóxido de titanio (IV) (794 µl, 3,79 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (344 mg, 2,84 mmol) y *tert*-butildimetil[2-oxo(2-²H)etoxi]silano en DCM anhidro (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA durante 16 h. Después de completarse la conversión (TLC), la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite. A continuación, el filtro se aclaró cuidadosamente con DCM (2 x 20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 279,2 [M+H⁺].

Etapas C. Síntesis de (*R*)-*N*-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)pivalamida Se añadió AlMe₃ (2 M en tolueno, 551 µl, 1,10 mmol) a una solución de (*R*)-*N*-[(1*E*)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi](1-²H)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (279 mg, 1,00 mmol) en tolueno anhidro (1,6 ml) a -78 °C y la solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Después, en un segundo matraz, se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 508 µl, 1,27 mmol) a una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno (381 mg, 1,10 mmol) en tolueno anhidro (3,8 ml) a -78 °C y la solución resultante se agitó durante 15 min a -78 °C. Después, la solución que contenía (*R*)-*N*-[(1*E*)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi](1-²H)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida se añadió lentamente a la solución que contenía 1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)benceno a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA en 4,5 h y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para producir el compuesto del título. EM (m/z): 567,0 [M+Na⁺].

Etapas D. Síntesis de (*R*)-*N*-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)-2-hidroxi-2-(difluorometoxi)acetamida

Se desprotegió (*R*)-*N*-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)pivalamida (388 mg, 0,714 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*R*)-2-amino-2-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanol, seguido de la amidación con ácido 2-(difluorometoxi)acético de acuerdo con la síntesis de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)-2-hidroxi-2-hidroxi-3-metilbutanamida, seguido de benzoilación, retirada de 4-metoxifenol y cloración de acuerdo con la síntesis de benzoato de (*S*)-1-((*R*)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, seguido de la reacción con 2-metil-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-ol y posterior desbenzoilación de acuerdo con la síntesis de (*S*)-*N*-((*R*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)-2-hidroxi-2-hidroxi-3-metilbutanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 551,3 [M+H⁺].

Ejemplo 10C: Preparación del Compuesto N.º 11C

(*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida

Etapla A. Síntesis de 8-metoxi-2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolinol Se añadió anhídrido acético (0,645 ml, 0,692 g, 6,78 mmol) a una mezcla agitada de sal acetato de formamidina (0,705 g, 6,78 mmol) en DMF anhidra (23,1 ml) a TA. Después de agitar durante 5 min a TA, se añadió Et₃N (1,56 ml, 1,14 g, 11,3 mmol). Después de agitar durante 5 min a TA, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución transparente. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, seguido de la adición de ácido acético (3,10 ml, 3,25 g, 54,2 mmol) y 4-hidrazinil-8-metoxi-2-metilquinolina [A. A. Avetisyan *et al. Russ. J. of Org. Chem.* **2010** 46(3), 427-431] (0,918 g, 4,52 mmol). Después de agitar durante 17 h a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con DCM/MeOH) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 255,2 [M+H⁺].

Etapla B. Síntesis de 2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol Se desmetiló 2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol (0,750 g, 2,95 mmol) con AlCl₃ (1,18 g, 8,85 mmol) de acuerdo con la síntesis de 4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-ol para dar el compuesto del título. EM (m/z): 240,8 [M+H⁺].

Etapla C. Síntesis de (*S*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida Se hizo reaccionar (*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etanamina (250 mg, 0,804 mmol) con ácido L-(+)-láctico (76 µl, 76 mg, 0,85 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida para dar el compuesto del título. EM (m/z): 383,7 [M+H⁺].

Etapla D. Síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida Posteriormente, se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (170 µl, 173 mg, 1,14 mmol) y fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (200 µl, 343 mg, 1,14 mmol) a una solución agitada de (*S*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-hidroxiopropanamida (290 mg, 0,758 mmol) en tolueno anhidro (8 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA y se agitó durante una noche a TA. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elusión con EA/heptano) para dar el compuesto del título. EM (m/z): 385,9 [M+H⁺].

Etapla E. Síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida Se hizo reaccionar (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metoxifenoxi)metil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida (96 mg, 0,25 mmol) con nitrato de amonio cerio (IV) (342 mg, 0,624 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 276,8 [M-H⁺].

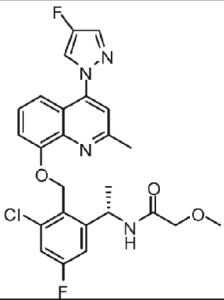
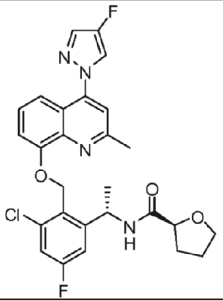
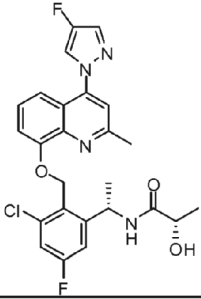
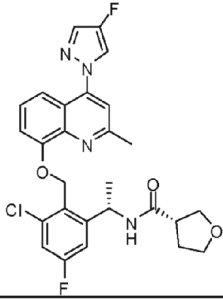
Etapla F. Síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-fluoropropanamida Se hizo reaccionar (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida (47 mg, 0,17 mmol) con SOCl₂ (49 µl, 0,68 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 294,8 [M-H⁺].

Etapla G. Síntesis de (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-fluoropropanamida Se hizo reaccionar (*R*)-*N*-((*S*)-1-deutero-1-(3-cloro-2-(clorometil)-5-fluorofenil)etil)-2-fluoropropanamida (29 mg, 0,10 mmol) con 2-metil-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinolin-8-ol (26 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con la síntesis de (*S*)-2-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilquinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)isoindolin-1,3-diona para dar el compuesto del título. EM (m/z): 501,8 [M+H⁺].

Ejemplo 11: Compuestos N.º 12 a 213

Los compuestos N.º 12 a 213 mostrados en la siguiente Tabla 1 son ejemplos representativos adicionales de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) de la presente invención. Estos compuestos se han sintetizado usando los métodos descritos anteriormente, junto con métodos de síntesis desvelados en las referencias citadas en el presente documento o conocidas en la técnica de química orgánica sintética y variaciones sobre las mismas como apreciarán los expertos en la materia. En cualquier caso, los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán los materiales de partida y condiciones de reacción que incluyen variaciones para producir los compuestos.

Tabla 1: Compuestos de ejemplo N.º 12 a 213

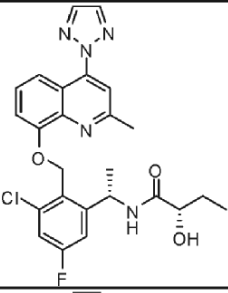
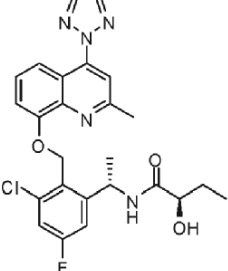
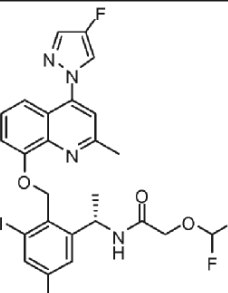
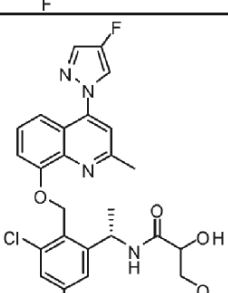
Comp. N.º	Estructura	Masa#	Comp. N.º	Estructura	Masa#
12.		501,1	14.		527,1
13.		501,0	15.		527,0

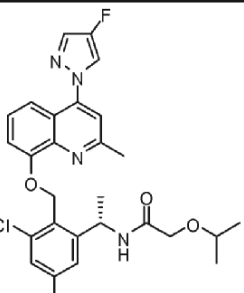
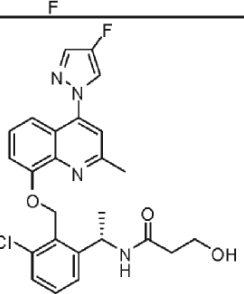
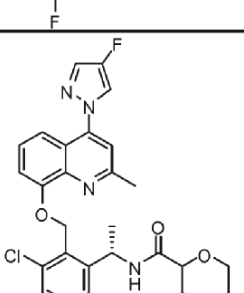
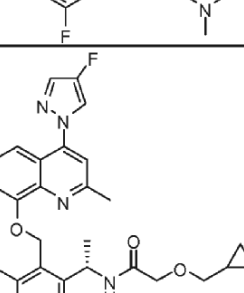
Comp. N.º	Estructura	Masa#
16.		515,1
17.		515,1
18.		515,1
19.		527,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
20.		528,0
21.		516,5
22.		530,1
23.		516,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
24.		515,2
25.		516,1
26.		516,1
27.		516,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
28.		499,1
29.		498,6
30.		511,0
31.		485,0
32.		484,5

Comp. N.º	Estructura	Masa#
33.		499,1
34.		499,1
35.		537,5
36.		531,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
37.		529,6
38.		501,5
39.		556,3
40.		541,5

Comp. N.º	Estructura	Masa#
41.		510,2
42.		498,2
43.		498,2
44.		498,2
45.		517,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
46.		543,3
47.		543,3
48.		567,1
49.		487,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
50.		529,2
51.		555,3
52.		569,2
53.		569,1

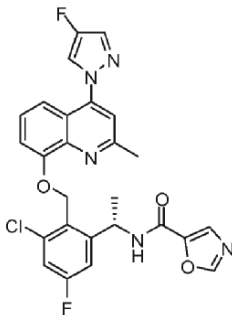
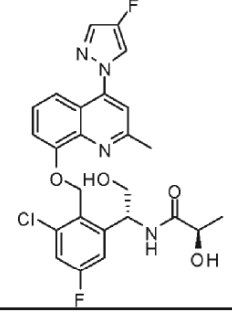
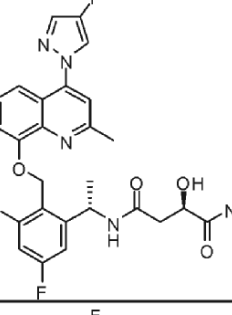
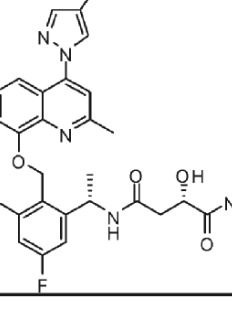
Comp. N.º	Estructura	Masa#
54.		553,5
55.		499,1
56.		513,4
57.		513,4

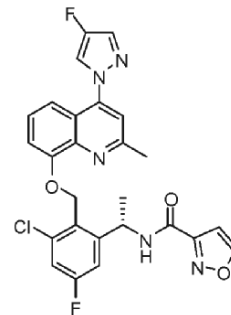
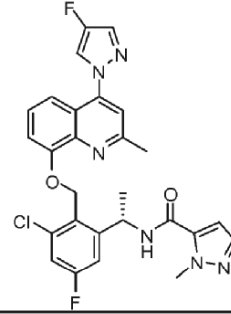
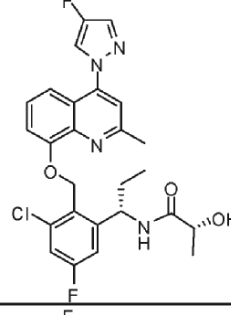
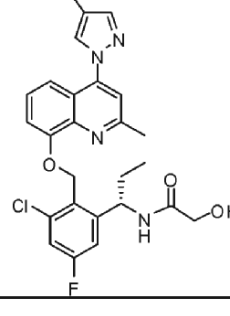
Comp. N.º	Estructura	Masa#
58.		527,1
59.		515,2
60.		529,3
61.		557,5

Comp. N.º	Estructura	Masa#
62.		557,2
63.		498,2
64.		512,1
65.		526,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
66.		530,3
67.		529,1
68.		512,0
69.		559,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
70.		559,1
71.		531,2
72.		558,4
73.		537,5

Comp. N.º	Estructura	Masa#
74.		524,1
75.		517,1
76.		544,1
77.		544,1

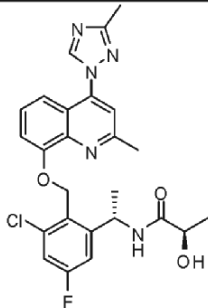
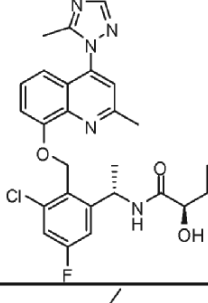
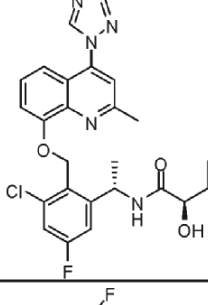
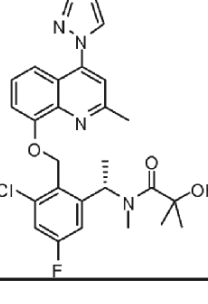
Comp. N.º	Estructura	Masa#
78.		524,1
79.		537,1
80.		515,2
81.		501,2

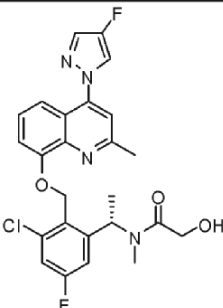
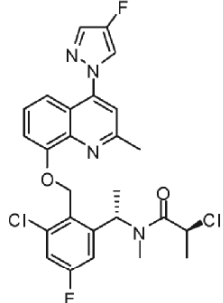
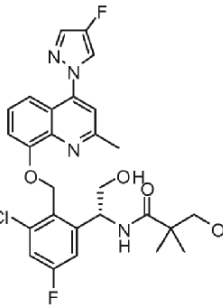
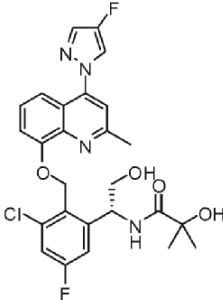
Comp. N.º	Estructura	Masa#
82.		524,1
83.		498,5
84.		512,4
85.		548,3

Comp. N.º	Estructura	Masa#
86.		551,2
87.		552,1
88.		538,1
89.		538,1

Comp. N.º	Estructura	Masa#
90.		540,1
91.		538,1
92.		538,5
93.		551,5

Comp. N.º	Estructura	Masa#
94.		625,0
95.		521,0
96.		521,4
97.		498,3

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
98.		498,4
99.		512,3
100.		512,4
101.		529,3

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
102.		501,1
103.		533,1
104.		545,2
105.		531,1

[illegible]

Comp. N.º	Estructura	Masa#
110.		541,2
111.		542,2
112.		542,1
113.		541,2

Comp. N.º	Estructura	Masa#
114.		540,2
115.		540,2
116.		552,0
117.		538,3

Comp. N.º	Estructura	Masa#
118.		552,4
119.		538,4
120.		521,3
121.		555,1
122.		521,3

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
123.		534,4
124.		534,4
125.		534,4
126.		535,9

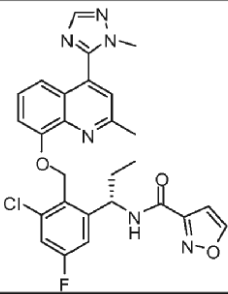
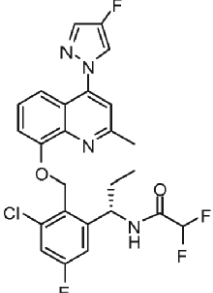
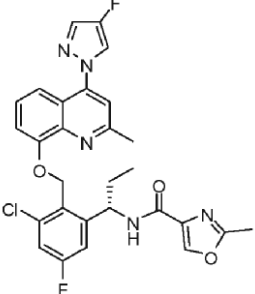
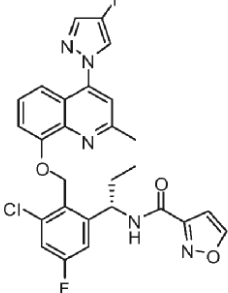
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
127.		535,8
128.		532,2
129.		549,3
130.		536,2
131.		549,2

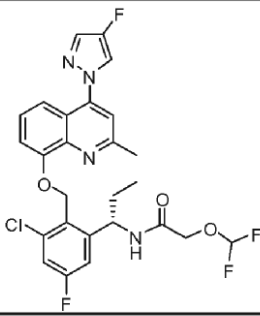
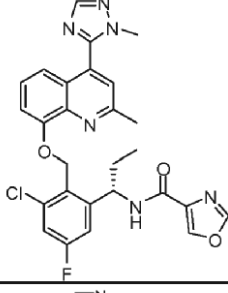
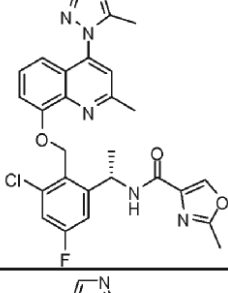
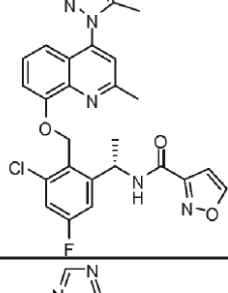
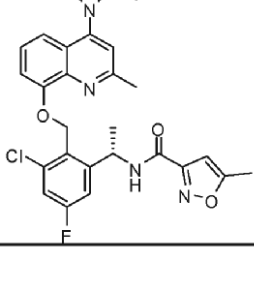
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
132.		542,1
133.		538,2
134.		549,3
135.		536,2

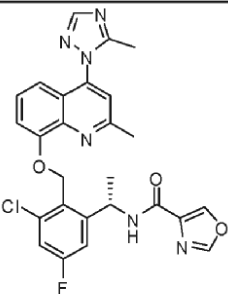
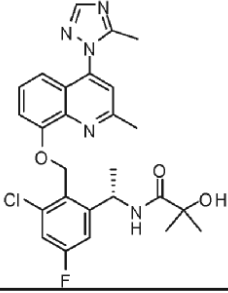
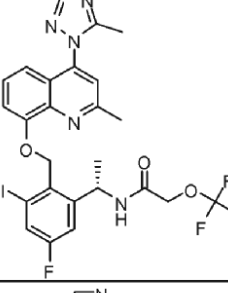
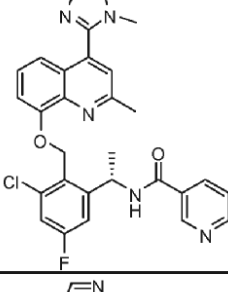
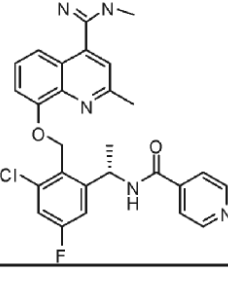
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
136.		550,2
137.		550,3
138.		527,4
139.		567,3

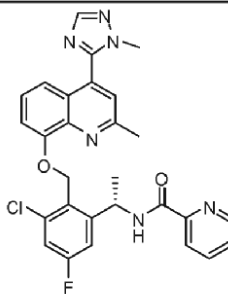
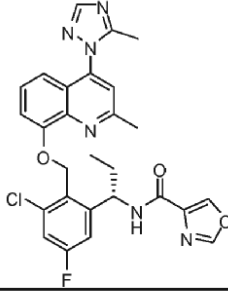
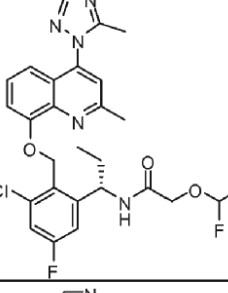
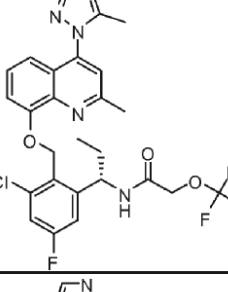
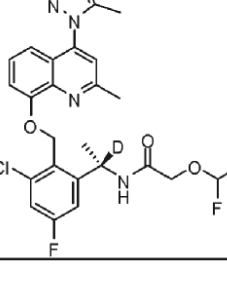
Comp. N.º	Estructura	Masa#
140.		548,9
141.		536,0
142.		549,0
143.		527,0
144.		537,4

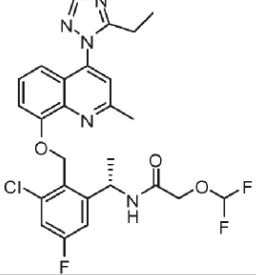
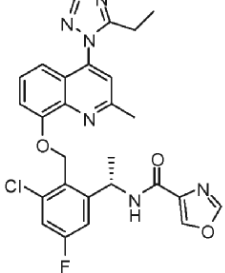
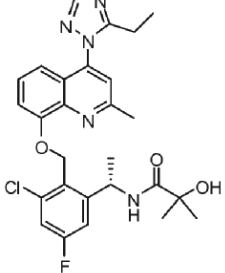
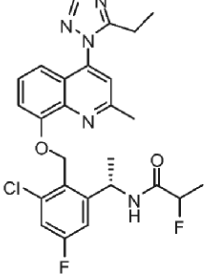
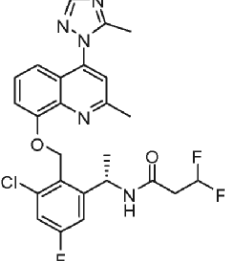
Comp. N.º	Estructura	Masa#
145.		566,8
146.		507,4
147.		504,4
148.		518,0
149.		549,5

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
150.		535,5
151.		521,1
152.		552,4
153.		538,4

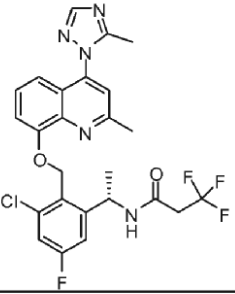
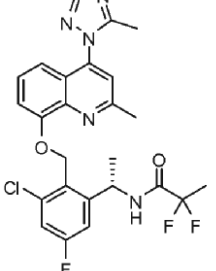
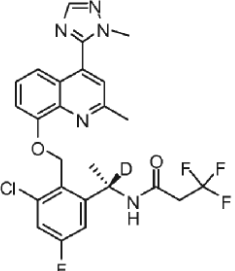
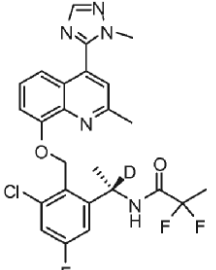
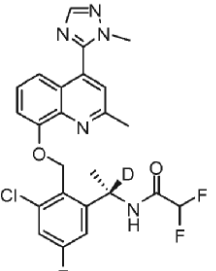
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
154.		551,4
155.		535,5
156.		535,9
157.		521,9
158.		535,9

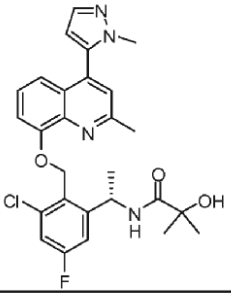
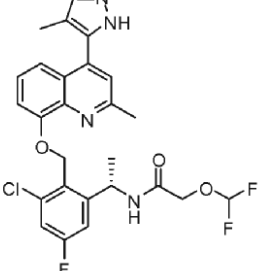
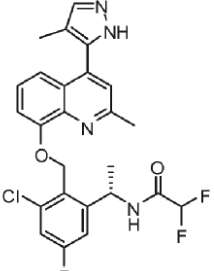
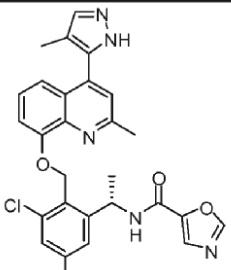
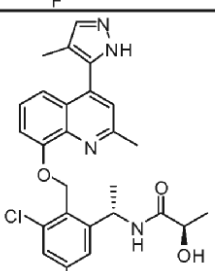
Comp. N.º	Estructura	Masa#
159.		521,9
160.		512,9
161.		553,2
162.		531,0
163.		531,0

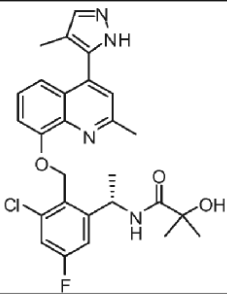
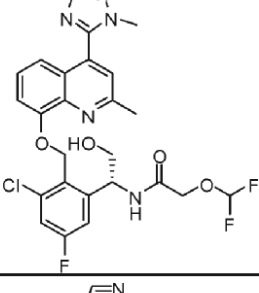
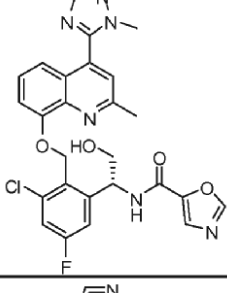
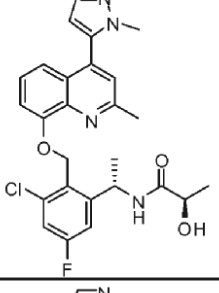
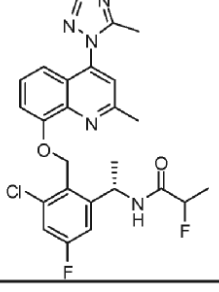
Comp. N.º	Estructura	Masa#
164.		531,0
165.		535,4
166.		549,3
167.		566,9
168.		535,4

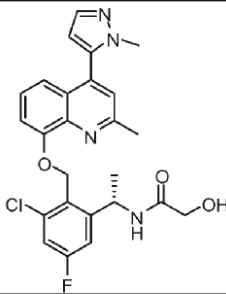
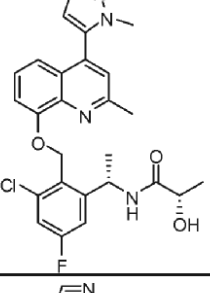
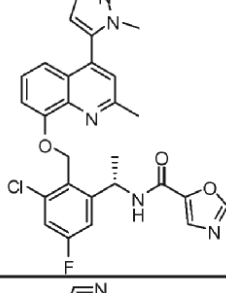
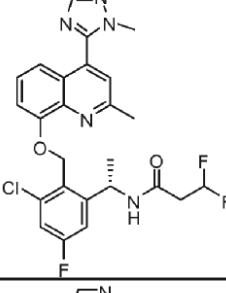
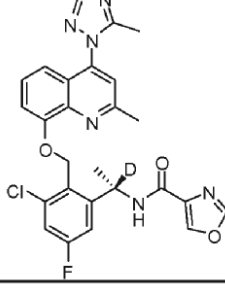
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
169.		549,2
170.		536,2
171.		527,2
172.		514,9
173.		518,1

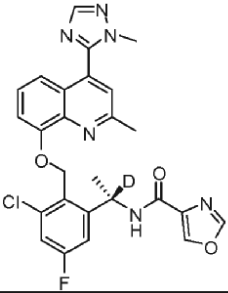
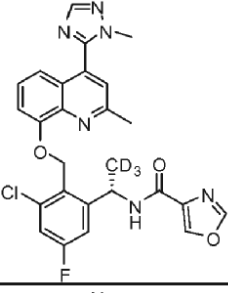
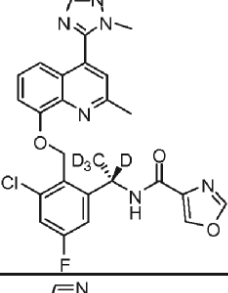
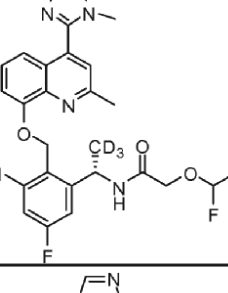
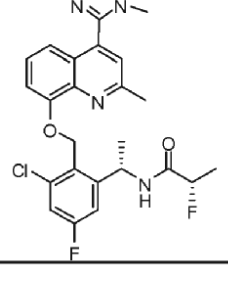
Comp. N.º	Estructura	Masa#
174.		505,1
175.		534,2
176.		503,8
177.		536,1
178.		518,1

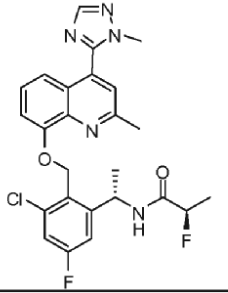
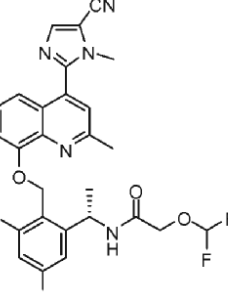
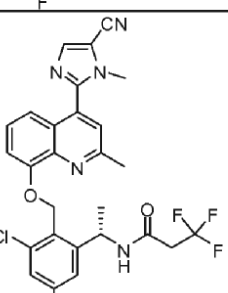
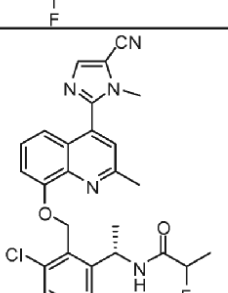
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
179.		536,1
180.		518,0
181.		537,8
182.		519,8
183.		505,8

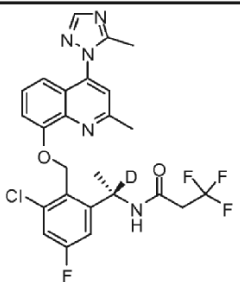
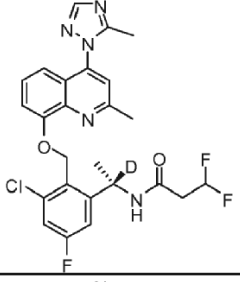
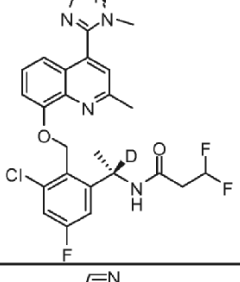
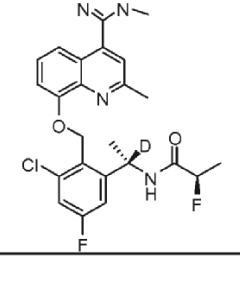
Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
184.		512,3
185.		533,9
186.		504,2
187.		520,8
188.		497,9

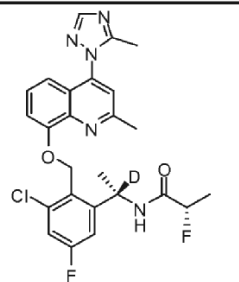
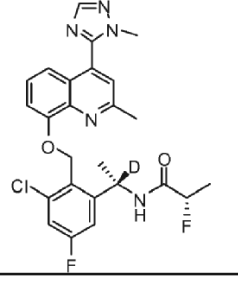
Comp. N.º	Estructura	Masa#
189.		511,9
190.		549,9
191.		537,1
192.		497,9
193.		500,0

Comp. N.º	Estructura	Masa#
194.		483,9
195.		498,2
196.		521,2
197.		518,1
198.		523,2

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
199.		523,2
200.		525,1
201.		526,2
202.		538,0
203.		500,2

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
204.		500,3
205.		559,2
206.		561,2
207.		525,2

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
208.		538,1
209.		520,1
210.		519,7
211.		501,2

Comp. N.º	Estructura	Masa [#]
212.		501,7
213.		501,7

Masa: Se indican los datos de espectrometría de masas (a partir de espectros de cromatografía líquida junto con espectrometría de masas) (m/z) y representan los valores para los iones moleculares protonados [M+H⁺]

Ejemplo 12: Actividad antagonista de los compuestos de prueba hacia B2R humano

- 5 El siguiente ensayo de movilización de calcio del receptor de bradiquinina B2 humano basado en células (hB2R-CaM) se usó para determinar la actividad antagonista de los compuestos seleccionados de los compuestos de ejemplo N.º. 1 a 168 hacia el receptor de bradiquinina B2 humano (hB2R). El ensayo se define en el presente documento como un ensayo de la actividad del receptor B2 *in vitro* convencional, que puede usarse para determinar los valores IC_{50} de los compuestos de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, los compuestos mostrados en los Ejemplos 1-11.
- 10 La actividad antagonista de los compuestos de acuerdo con la presente invención se investigó con el ensayo hB2R-CaM usando la línea celular estable del receptor de bradiquinina B2 HTS041C (Eurofins, St. Charles MO) y el kit de ensayo FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices, Wokingham, RU) de acuerdo con las instrucciones de los proveedores. Las mediciones del ensayo CaM se realizaron con un Sistema Flexstation 3 (Molecular Devices) que permite la adición
- 15 precisa de compuestos (antagonistas B2R) y bradiquinina (agonista B2R) a las células y el registro continuo adyacente de las señales del ensayo CaM dependientes del tiempo.

Cultivo celular, crecimiento en placa e inanición:

- 20 Las células HTS041C se cultivaron en medio de cultivo celular DMEM con alto contenido de glucosa (Lonza) suplementado con FBS al 10 % inactivado por calor (PAN Biotech), HEPES 10 mM, Penicilina/Estreptomicina (200 U/ml, 200 µg/ml), 1x aminoácidos no esenciales (Lonza) y 250 µg/ml de G418 (Invivogen) en una incubadora

celular a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Un día antes de los experimentos de ensayo CaM las células se sembraron en 200 µl de medio de cultivo celular DMEM con FBS reducido (5 %) y sin G418 en placas de 96 pocillos negros de fondo transparente (ThermoFisher n.º 165305). La inanición celular se llevó a cabo mediante incubación (37 °C, CO₂ al 5 %) de 70.000 células/pocillo durante 24 h a 28 h. Inmediatamente antes de cargar el colorante de calcio, el medio se aspiró cuidadosamente y las células se lavaron con solución salina equilibrada de Hank (HBSS, Gibco) que contenía Ca²⁺, Mg²⁺ y HEPES 20 mM, ajustado a pH 7,4 (HBSS+).

Carga de colorante de calcio de las células:

10 Para la carga de colorante de calcio, se disolvió una alícuota de ensayo FLIPR 6 en 20 ml de HBSS+. Se añadieron 150 µl de la solución de carga de colorante a la placa celular y se incubó durante 120 min a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después de cargar el colorante, la placa celular se transfirió inmediatamente al sistema Flexstation 3 precalentado (37 °C) para el ensayo de CaM.

Ensayo de movilización de calcio intracelular (ensayo CaM):

Las series de dilución del compuesto recién preparado (antagonistas del receptor B2) (8 pt, n = 2) y la solución de bradiquinina (agonista del receptor B2) en placas sin unión (Costar) se transfirieron al Sistema Flexstation (placa fuente) poco antes de comenzar el experimento. Se añadió bradiquinina en la concentración de CE80 determinada en n>3 experimentos preliminares con curvas de respuesta a concentración de 8 puntos (n=8)). El ensayo CaM se ejecutó por el sistema Flexstation 3 comenzando con el registro de fluorescencia de colorante sensible al calcio en modo Flex de lectura inferior con ex/em = 485 nm/525 nm, corte (em) = 515 nm. Después de 20 s, se añadieron 50 µl de diluciones de compuesto concentrado 4 veces a las células, dando como resultado una concentración final de DMSO (Sigma) del 0,1 % en la placa celular. Las señales de CaM se monitorizaron durante 80 s después de las adiciones para la detección de posibles actividades agonísticas. Antes del estímulo de bradiquinina, las células tratadas con compuesto y vehículo se incubaron durante 25 min a 37 °C dentro del sistema Flexstation. Después, se añadieron 50 µl de una solución de bradiquinina concentrada 5 veces (HBSS+, DMSO al 0,1 %) para activar las señales CaM (Lectura: valores máx-mín) que se midieron durante 80 s después del estímulo de bradiquinina.

30 Las determinaciones de CI50 se realizaron mediante el ajuste de la curva del modelo logístico de 4 parámetros de las curvas de respuesta de concentración del compuesto de 8 puntos (n=2) usando el software XLFIT (IDBS).

Resultados de la medición:

35 Los Compuestos de Ejemplo N.º 2, 6, 9, 11, 11A, 11B, 11C, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 27, 29, 30, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 70, 71, 82, 83, 84, 85, 90, 91, 92, 94, 95, 101, 102, 104, 106, 107, 110, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212 y 213 mostraron un valor CI50 de igual a o por debajo de 50 nM o menos hacia el receptor de bradiquinina B2 humano (hB2R).

Los Compuestos de Ejemplo N.º 1, 8, 10, 22, 23, 24, 25, 28, 31, 32, 33, 34, 46, 48, 49, 50, 51, 54, 62, 66, 67, 68, 69, 86, 87, 88, 89, 93, 96, 97, 99, 103, 105, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 125, 135, 136, 137, 138, 146, 151, 152, 153 y 186 mostraron un valor CI₅₀ entre 51 y 250 nM hacia el receptor de bradiquinina B2 humano (hB2R). Los Compuestos de Ejemplo N.º 3, 13, 21, 47, 52, 53, 55, 65, 72, 98 y 100 mostraron un valor CI₅₀ entre 251 nM y 1000 nM hacia el receptor de bradiquinina B2 humano (hB2R).

50 Ninguno de los compuestos probados mostró ningún efecto tóxico en el sistema de prueba basado en células.

Ejemplo 13: Determinación de la actividad biológica, la permeabilidad y la estabilidad metabólica

Para una evaluación más detallada de su potencial terapéutico, Los Compuestos de Ejemplo N.º 1, 6, 11 y 13 de acuerdo con la presente invención se probaron para determinar su actividad antagonista hacia hB2R, su permeabilidad y su estabilidad metabólica.

No se han desvelado compuestos estructuralmente similares en las solicitudes de patente de la técnica anterior citadas anteriormente o en otros lugares. El documento de la técnica anterior WO 2008/116620 desvela compuestos de heteroaril-quinolin-8-iloximetil-piridina que pueden tener sustituyentes similares en el anillo de piridina. Sin embargo, el documento WO 2008/116620 no dice absolutamente nada sobre las propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, permeabilidad y estabilidad metabólica, de sus compuestos. El documento WO 2010/031589 describe compuestos de segunda generación desarrollados sobre la base de los compuestos del documento WO 2008/116620, que demostraron baja estabilidad metabólica, baja biodisponibilidad, formación de aductos de glutatión y bioactivación (toxicidad) como se describe en el documento WO 2014/159637.

En ausencia de compuestos relacionados estructuralmente conocidos y con el fin de demostrar los efectos ventajosos

de los nuevos elementos estructurales de la invención, los compuestos comparativos prácticos que contienen elementos sugeridos en los documentos WO 2008/116620 y WO 2010/031589, respectivamente, se evaluaron de la misma manera para determinar su actividad antagonista hacia hB2R, su permeabilidad y su estabilidad metabólica. Como compuestos comparativos prácticos, se usaron los Compuestos Comparativos N.º 169, 170, 171, 172, 173 y 174 que se muestran en la Tabla 2 a continuación. Los Compuestos Comparativos N.º 169, 170 y 171 se basan en elementos estructurales sugeridos en el documento WO 2008/116620. Los Compuestos Comparativos N.º 172, 173 y 174 combinan prácticamente elementos estructurales sugeridos en el documento WO 2008/116620 con una modificación estructural del resto del anillo de piridina (reemplazo con un anillo de fenilo) como se sugiere en los documentos WO 2010/031589 y WO 2014/159637. A este respecto, ha de indicarse, sin embargo, señalar que ambos, documentos WO 2010/031589 y WO 2014/159637, fallan al proporcionar cualquier enseñanza o sugerencia para los sustituyentes reivindicados la posición en *m* al átomo de cloro en el resto del anillo de fenilo. De hecho, los documentos WO 2010/031589 y WO 2014/159637 guardan silencio sobre un sustituyente fluoro en posición *m* al átomo de cloro en el resto del anillo de fenilo, y sugieren además sustituyentes completamente diferentes en la segunda posición meta al átomo de cloro en el anillo de fenilo.

A: Preparación de los Compuestos Comparativos N.º 169 a 174

Los Compuestos de Ejemplo Comparativos N.º 169 a 174 que se muestran en la Tabla 2 a continuación se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y aquellos desvelados en los documentos WO 2010/031589 y WO 2008/116620 con las variaciones apropiadas que los expertos en la materia de la química orgánica sintética aprecian y conocen para producir los compuestos.

B: Actividad antagonista de los compuestos de prueba hacia hB2R

Los valores relativos de CI_{50} de los compuestos de prueba se determinaron con el mismo ensayo de hB2R-CaM que en el Ejemplo 12. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

C: Permeabilidad de los compuestos de prueba

La permeabilidad de los compuestos de prueba se determinó con un ensayo de permeabilidad celular Caco-2 de acuerdo con Hubatsch I. *et al* (*Nat. Protoc.* **2007**, 2 (9), 2111-2119).

La línea celular Caco-2 es una célula continua de células heterogéneas de adenocarcinoma colorrectal epitelial humano. Cuando se cultiva como una monocapa confluyente en un soporte permeable tal como un filtro de inserción de cultivo celular, las células se diferencian para formar una monocapa de células epiteliales polarizadas que proporciona una barrera física y bioquímica al paso de iones y moléculas pequeñas. En forma de la monocapa confluyente, las células Caco-2 sirven en la industria farmacéutica como un modelo *in vitro* bien establecido de la mucosa del intestino delgado humano para predecir la absorción de fármacos administrados por vía oral. Evaluar el transporte en ambas direcciones (apical a basolateral (AB) y basolateral a apical (BA)) a través de la monocapa celular permite determinar una relación de flujo de salida que proporciona un indicador de si un compuesto experimenta un flujo de salida activo. Cuando un compuesto tiene una relación de flujo de salida más alta, indica que el compuesto está más sujeto al flujo de salida activo. Como se apreciará, el flujo de salida activo compromete sustancialmente la biodisponibilidad oral.

Los resultados de las relaciones de flujo de salida determinadas se muestran en la Tabla 2 a continuación.

D: Estabilidad metabólica de los compuestos de prueba

El aclaramiento hepático es el mecanismo de eliminación de fármacos más importante en el cuerpo y muchos compuestos comercializados son eliminados por el metabolismo hepático mediado por el citocromo P450. La propiedad de excreción o eliminación de los compuestos de prueba se determinó con un ensayo de estabilidad metabólica de acuerdo con Obach RS (*Drug Metab. Dispos.* **1999**, 27(11), 1350-1359).

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos usando microsomas hepáticos agrupados de ratas Wistar macho (Corning). Las incubaciones microsómicas de hígado de rata se realizaron por duplicado y las mezclas de incubación consistieron en microsomas hepáticos (0,5 mg de proteína microsómica/ml), compuesto de prueba (1 μ M), $MgCl_2$ (2 mM) y NADPH (1 mM) en un volumen total de 0,7 ml de tampón de fosfato sódico (100 mM, pH 7,4). Las reacciones comenzaron con la adición de NADPH y se agitaron en un agitador horizontal con un bloque calefactor ajustado a 37 °C. En $t = 0$ min y los puntos de tiempo: 10 min, 30 min y 60 min; las alícuotas (70 μ l) se retiraron de las incubaciones y se añadieron a mezclas de terminación de 140 μ l. Las mezclas de terminación consistieron en acetonitrilo suplementado con diazepam, diclofenaco y griseofulvina como patrones analíticos internos. Las muestras inactivadas se procesaron mediante mezcla y centrifugación (2.200 x g, 5 minutos). El sobrenadante libre de partículas se diluyó 1+1 con agua desionizada y posteriormente se sometió a CL-EM para bioanálisis cuantitativo en términos de agotamiento del compuesto de prueba (caudal de la bomba: 600 μ l/min; Columna analítica Fenilo-Hexilo de Kinetex 2,6 μ m, 50x2,1 mm (Phenomenex, Alemania)). Las incubaciones que contenían verapamilo a una concentración de 1 μ M se usaron como control positivo de alto aclaramiento (PC; n=2) e incubaciones sin NADPH (70 μ l de tampón

fosfato (suplementado con MgCl_2 2 mM)) en lugar de 70 μl de solución de NADPH), para verificar que cualquier pérdida aparente del artículo de prueba en la incubación del ensayo se debió al metabolismo, se usaron como control negativo (NC; n=2).

- 5 En el ensayo de estabilidad metabólica, la tasa de desaparición de un compuesto de prueba a lo largo del tiempo se mide en microsomas hepáticos, y estos datos se usan para calcular el aclaramiento intrínseco (Cl_{int}) *in vitro*. Los datos de Cl_{int} permiten predecir el aclaramiento hepático *in vivo* o, en otras palabras, pueden usarse como indicador de la vida media de un compuesto *in vivo* y su biodisponibilidad oral. Los compuestos altamente aclarados generalmente se consideran desfavorables ya que se eliminan rápidamente *in vivo* dando como resultado una corta duración de acción. Dicho de otra manera, un bajo aclaramiento intrínseco *in vitro* suele ser indicativo de una vida media más larga *in vivo* y de una mejor biodisponibilidad oral.

Los datos de Cl_{int} obtenidos se muestran en la Tabla 2 a continuación.

15 **Tabla 2: Actividad biológica, permeabilidad y estabilidad metabólica**

	Compuesto Comparativo N.º 169	Compuesto Comparativo N.º 172	Compuesto de Ejemplo N.º 13
Cl_{50} relativa*	57	29	7,6
Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)**	427	56	13
Caco-2 BA/AB***	3,4	1,6	0,6

	Compuesto Comparativo N.º 170	Compuesto Comparativo N.º 173	Compuesto de Ejemplo N.º 1
Cl_{50} relativa*	37	34	8,0
Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)**	329	132	56
Caco-2 BA/AB***	2,9	1,1	0,7
	Compuesto Comparativo N.º 171	Compuesto Comparativo N.º 174	Compuesto de Ejemplo N.º 6
Cl_{50} relativa*	4,3	2,6	1,0
Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)**	497	135	28
Caco-2 BA/AB***	7,7	1,3	1,0

(continuación)

	Compuesto de Ejemplo N.º 11
Cl ₅₀ relativa*	1,1
Cl _{int} (µl/min/mg de proteína)**	20
Caco-2 BA/AB***	1,3

* Cl₅₀/(Cl₅₀ del compuesto n.º 6)

** Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos de rata Wistar macho, de acuerdo con Obach RS *Drug Metab. Dispos.* **1999**, 11, 1350-1359.

*** Caco-2 BA/AB: P_{app} B a A/P_{app} A a AB en ensayo de monocapas de células Caco-2 de acuerdo con Hubatsch I. *et al Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2111-2119.

Como puede tomarse de la Tabla 2 anterior, los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención demuestran una serie de ventajas importantes, cuya existencia no pudo haber sido predicha. En comparación con los compuestos que comprenden elementos estructurales propuestos en la técnica anterior, Los compuestos de la invención demuestran:

- alta actividad antagonista hacia hB2R;
- relación de eflujo significativamente mejorada; y
- estabilidad metabólica significativamente mejorada.

Más específicamente, los compuestos ejemplificados de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, es decir, los Compuestos de Ejemplo N.º 1, 6 y 13, muestran una actividad antagonista mejorada hacia hB2R. Por ejemplo, el Compuesto de Ejemplo N.º 13 tiene un valor de Cl_{50} relativo de 7,6, que está 7,5 veces y 3,8 veces mejorado en comparación con el valor de Cl_{50} relativo del Compuesto Comparativo N.º 169 y el Compuesto Comparativo N.º 172, respectivamente, que carecen de elementos estructurales de la invención: un átomo de flúor en posición *m* al átomo de cloro en combinación con la configuración estereoquímica definida del estereocentro bencílico.

Los compuestos ejemplificados de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, es decir, los Compuestos de Ejemplo N.º 1, 6 y 13, también muestran una relación de flujo de salida mejorada en comparación con los Compuestos Comparativos correspondientes. De hecho, todos los Compuestos de Ejemplo muestran una relación de flujo de salida muy favorable de menos de 1,5, mientras que los Compuestos Comparativos N.º 169 a 171 muestran una relación de flujo de salida alta desfavorable de más de 2, lo que indica que los compuestos estarán sujetos a un flujo de salida activo.

Los compuestos ejemplificados de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, es decir, los Compuestos de Ejemplo N.º 1, 6 y 13, también muestran una estabilidad metabólica significativamente mejorada en comparación con los Compuestos Comparativos correspondientes. De hecho, Todos los compuestos de ejemplo muestran un aclaramiento intrínseco sustancialmente menor en relación con los Compuestos Comparativos correspondientes que carecen de la combinación de elementos estructurales de la invención. Por ejemplo, el Compuesto de Ejemplo N.º 6 tiene un Cl_{int} de 28, que es 17,8 veces y 4,8 veces menor en comparación con el Cl_{int} del Compuesto Comparativo N.º 171 y el Compuesto Comparativo N.º 174, respectivamente.

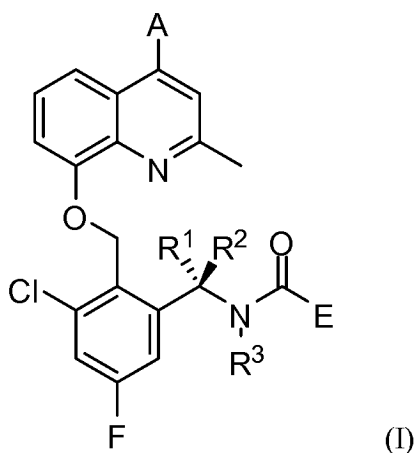
Además, un compuesto que tenga la configuración estereoquímica de acuerdo con la invención en el estereocentro bencílico demostrará una farmacocinética, seguridad, toxicidad y tolerabilidad más predecibles ya que todos los compuestos deben metabolizarse de manera similar a los compuestos con una estereoquímica diferente que pueden metabolizarse de manera diferente o a velocidades diferentes.

Considerándolo todo, los resultados demuestran que los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención son superiores a los compuestos que carecen de la combinación de elementos estructurales de la invención (por ejemplo, un átomo de flúor en posición *m* a un átomo de cloro en el resto fenilo en combinación con la configuración estereoquímica del sustituyente basado en alquilo en el estereocentro bencílico de acuerdo con la invención) en actividad y en propiedades farmacocinéticas tales como absorción y eliminación. Adicionalmente, estos resultados muestran que los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención son adecuados como principios activos en fármacos orales.

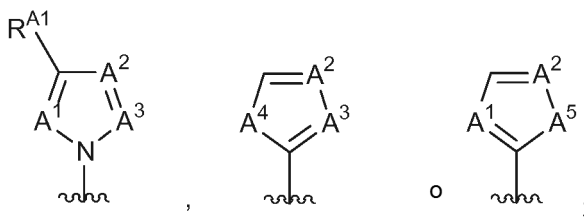
Las características de la presente invención descritas en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones pueden ser, tanto por separado como en cualquier combinación de las mismas, material para realizar la invención en diversas formas de la misma dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



o una sal del mismo, en la que
A representa un grupo:



A¹ es N o CH;
A² es N o C-R^{A2};
A³ es N o C-R^{A3};
A⁴ es NH, O o S;
A⁵ es N-R^{A5};

R^{A1} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

cada uno de R^{A2} y R^{A3}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, CN, NH₂; alquilo(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; alcoxi(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; alcóxialquilo(C₂-C₅), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂; C(O)NR^{B1}R^{B2}; o NR^{B1}R^{B2};

cada uno de R^{B1}, R^{B2} y R^{A5}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂;

R¹ representa un grupo alquilo(C₁-C₃) o alcóxialquilo(C₂-C₅), grupo alquilo o grupo alcóxialquilo que pueden estar sustituidos con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de deuterio, un átomo de halógeno, OH, =O y NH₂;

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃) o haloalquilo(C₁-C₃);

E representa CR^{E1}R^{E2}R^{E3} o Hce;

Hce representa un heterociclo mono o bicíclico, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 10 átomos de C y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado, independientemente entre sí, entre N, O o S, heterociclo que está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, NR^{C1}R^{C2} y/u =O;

cada uno de R^{C1} y R^{C2}, independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

G representa un grupo alquilo(C₁-C₆), en el que de 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de halógeno, OR^{G1}, CN, NR^{G2}R^{G3} o cicloalquilo(C₃-C₆) y/o en el que un grupo CH₂ o dos grupos CH₂ no adyacentes, pueden estar reemplazados por O, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NH, NH, S, SO, SO₂ y/o por un grupo CH=CH;

cada uno de R^{G1} , R^{G2} y R^{G3} , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), hidroxialquilo(C_1-C_4), heteroalquilo(C_1-C_4) o cicloalquilo(C_3-C_6);

cada uno de R^{E1} y R^{E2} , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o G; o R^{E1} y R^{E2} tomados juntos forman =O o Cyc;

R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, G, OG u OH; y

Cyc representa un grupo cicloalquilo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, entre N, O o S, grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que está sin sustituir o puede estar mono, di, tri o tetrasustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ y/u =O.

2. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa un grupo alquilo(C_1-C_2) o alcoxialquilo(C_2-C_4), un grupo alquilo o un grupo alcoxialquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de deuterio, un átomo de halógeno y OH.

3. El compuesto o la sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

4. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde E es $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$; R^{E1} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo o etilo; y cada uno de R^{E2} y R^{E3} se define como en la reivindicación 1.

5. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^{E2} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo alquilo(C_1-C_6), preferentemente un grupo alquilo(C_1-C_3), en el que de 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O o $NR^{C1}R^{C2}$; un grupo alcoxi(C_1-C_6), preferentemente un grupo alcoxi(C_1-C_3), en el que de 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; o un grupo alcoxialquilo(C_2-C_5), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; y cada uno de R^{C1} y R^{C2} se define como en la reivindicación 1.

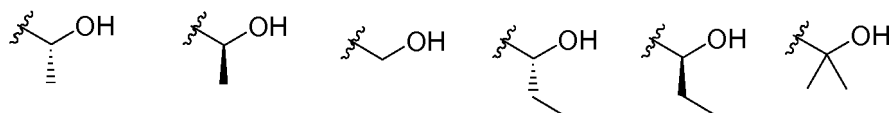
6. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, OH, un grupo alquilo(C_1-C_6), preferentemente un grupo alquilo(C_1-C_3), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O o $NR^{C1}R^{C2}$; un grupo alcoxi(C_1-C_6), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; un grupo alcoxialquilo(C_2-C_5), en el que de 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados, independientemente en cada ocasión, por un átomo de flúor, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ o ciclopropilo; y cada uno de R^{C1} y R^{C2} se define como en la reivindicación 1.

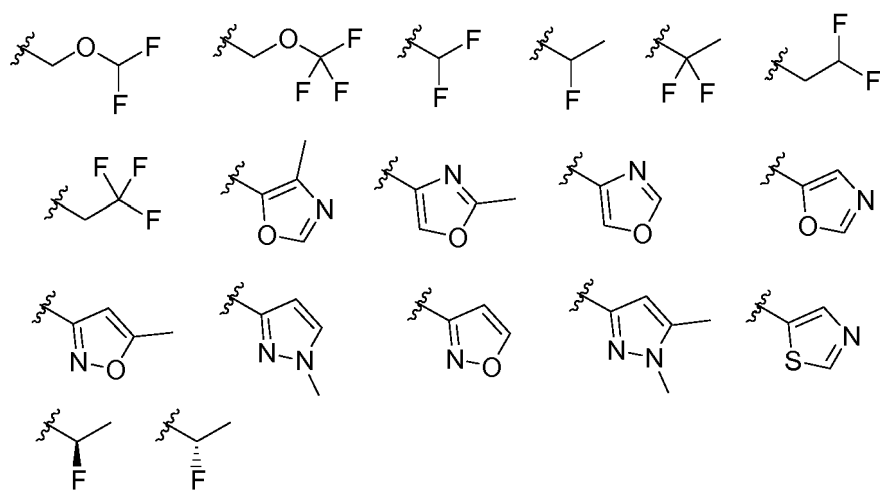
7. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde E es $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$; y R^{E1} y R^{E2} se toman juntos para formar =O o Cyc, en donde el Cyc se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 1,3-dioxolanilo, morfolinilo, azetidil pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, (imidazolidin-2-on)ilo y (oxazolidin-2-on)ilo, y está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ y/u =O; y cada uno de R^{C1} , R^{C2} y R^{E3} se define como en la reivindicación 1.

8. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^{E3} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, OH o un grupo alquilo(C_1-C_3).

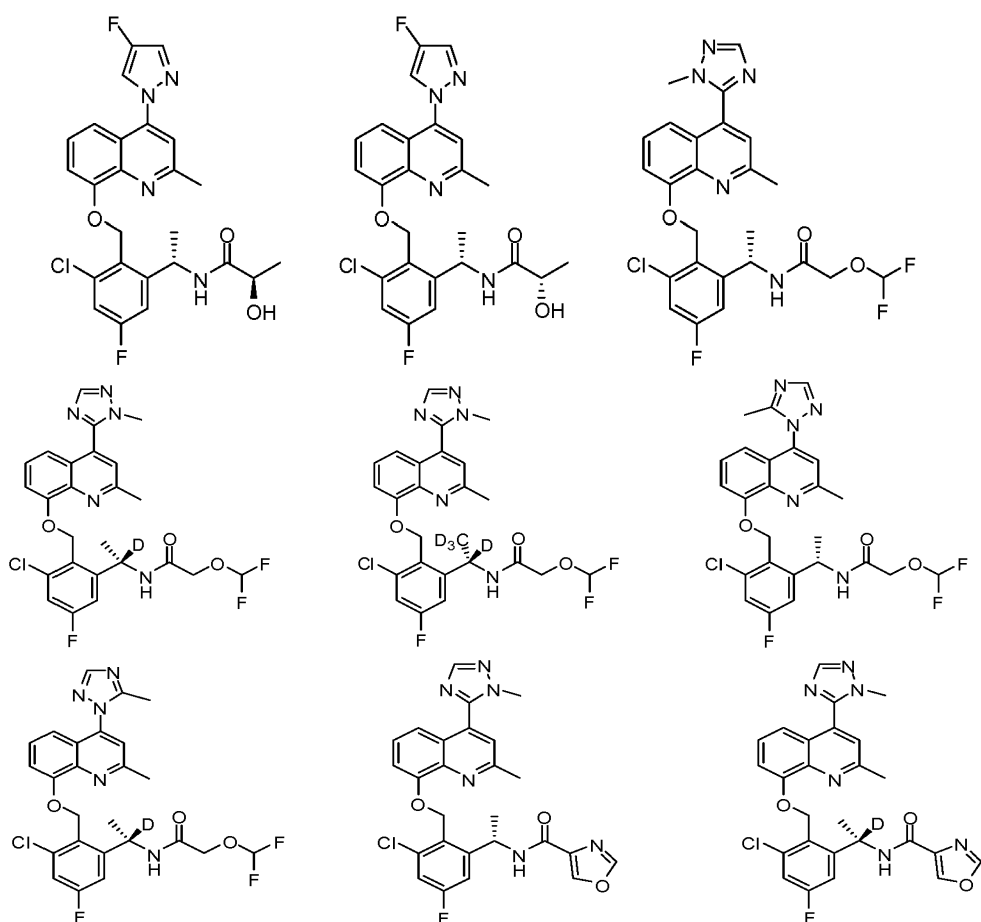
9. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde E es Hce, y Hce representa un heterociclo monocíclico, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 5 átomos de C y de 1 a 3 átomos de N; de 3 a 5 átomos de C, 1-2 átomos de N y 1 átomo de O; o de 3 a 5 átomos de C, 1-2 átomos de N y 1 átomo de S; heterociclo que está sin sustituir o puede estar mono, di o trisustituido, independientemente en cada ocasión, con un átomo de halógeno, OH, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3), haloalcoxi(C_1-C_3) y/u =O.

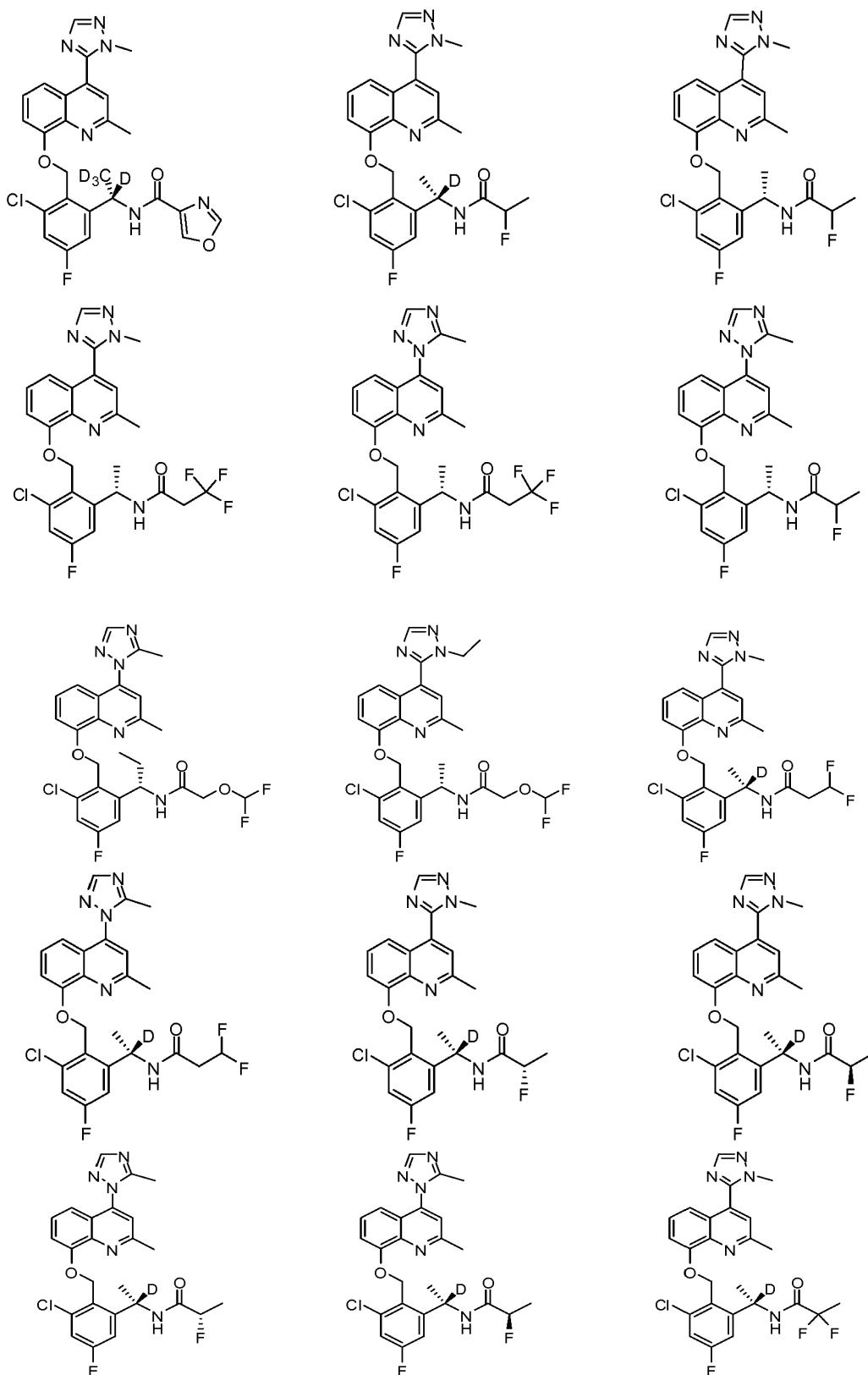
10. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9, en donde E representa un grupo:





- 5 11. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo:





5

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuesto o compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y, opcionalmente, al menos una sustancia vehículo, un excipiente y/o un adyuvante.

10

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se formula como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un jarabe, una solución, un parche transdérmico o un dispositivo de administración farmacéutica.

5 14. Una preparación combinada que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional.

10 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o la preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso como un medicamento.