



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 572**

51 Int. Cl.:

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 215/233 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08765545 .2**

96 Fecha de presentación : **06.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2152699**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Compuesto de quinolona y composición farmacéutica.**

30 Prioridad: **06.06.2007 JP 2007-150819**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kanda-Tsukasa-Machi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es: **Otsubo, Kenji;**
Ochi, Yuji;
Nakai, Masami y
Mori, Atsushi

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 360 572 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

Compuesto de quinolona y composición farmacéutica.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de quinolona y una composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la técnica**

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, crónica, que se desarrolla generalmente después de la mediana edad. Los síntomas iniciales incluyen temblor unilateral de reposo, acinesia y rigidez. Los temblores, la acinesia y la rigidez se denominan los tres indicios principales de la enfermedad de Parkinson, y cada uno de ellos son causados por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas proyectadas desde la sustancia negra al cuerpo estriado. La etiología de la enfermedad es aún desconocida, sin embargo, las pruebas acumuladas sugieren que una alteración del sistema de generación de energía acompañada por la función anormal mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales desencadena el trastorno neurodegenerativo de la enfermedad. La disfunción mitocondrial se ha supuesto que produce posteriormente estrés oxidativo e insuficiencia de la homeostasis del calcio, provocando la neurodegeneración (*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 991:111-119(2003)).

Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson están más o menos clasificados en el tratamiento médico (medicación) y en el tratamiento quirúrgico (operación estereotáxica). De entre estos, la medicación es una terapia probada y considerada como un tratamiento básico. En la medicación, se utiliza un agente terapéutico sintomático para compensar la función dopaminérgica nigroestriatal neuronal desnaturalizada por la enfermedad de Parkinson. La L-dopa presenta los efectos terapéuticos más notables. Se considera que ningún agente supera la eficacia de la L-dopa. En la actualidad, la L-dopa se utiliza junto con un inhibidor de la dopa decarboxilasa para evitar que el metabolismo de la misma en la periferia, y se han obtenido los efectos clínicos deseados.

Sin embargo, una desventaja del tratamiento con L-dopa es que después de varios años de utilización, la disminución de la duración y estabilidad de los resultados de eficacia del medicamento en la recaída de los trastornos del movimiento como la discinesia y la fluctuación diaria. Por otra parte, los efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos provocados por la liberación excesiva de dopamina, los problemas circulatorios de órganos tales como hipotensión ortoestática, la taquicardia y la arritmia, así como manifestaciones neurológicas tales como alucinaciones, delirios y las distracciones han sido motivo de preocupación.

Por lo tanto, con el fin de disminuir la dosis de preparación de L-dopa y de reducir así los efectos secundarios, se utilizan politerapias, en las que se utilizan en combinación los agonistas de los receptores de dopamina, los inhibidores de la enzima del metabolismo de dopamina, liberador de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales y similares. Dichos avances terapéuticos mejoran notablemente el pronóstico, incluso ahora, sin embargo, no existe ninguna cura fundamental para la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. El paciente debe tomar la medicación el resto de su vida, y los inconvenientes mencionados anteriormente disminuyeron la eficacia en la administración a largo plazo, los efectos secundarios, y la evolución de la enfermedad incontrolable, puede ser resultado de la monoterapia con L-dopa. Además, es difícil esperar que los efectos drásticos, incluso durante la utilización de politerapias.

El documento KR 2005 104 957 A da a conocer derivados de quinolina con actividad antibiótica mejorada y actividad antagonista del receptor nmda y composiciones que comprenden los mismos compuestos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson.

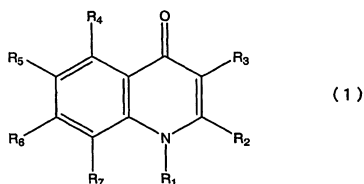
50 **Descripción de la invención**

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto que tiene un efecto de la mejora funcional y suprime de la disfunción neurológica mediante la inhibición de la evolución crónica de la enfermedad de Parkinson o la protección de las neuronas dopaminérgicas de la etiología de la enfermedad, prolongando de este modo el período antes de que comience la primera administración de L-dopa.

Se llevó a cabo una amplia investigación para lograr el objetivo mencionado anteriormente, y como resultado, lograron producir un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), que comprende la protección y la mejora de la actividad funcional mitocondrial, y la protección y reparación de la actividad neuronal. La presente invención se ha logrado sobre la base de los descubrimientos anteriores.

La presente invención proporciona un compuesto de quinolona, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, una utilización de dicho compuesto, un método para tratar o prevenir una enfermedad y un procedimiento para producir dicho compuesto, como se describe en los apartados 1 a 11 a continuación.

Apartado 1. Un compuesto de quinolona representado por la fórmula general (1)



5 o una sal del mismo,

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

10 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno;

R₃ representa un grupo fenilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, estando sustituido cada uno de los grupos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo constituido por los siguientes apartados (1) a (16) en el anillo aromáticos o un heterocíclico representado por el anterior R₃:

15 (1) grupos alquilo C₁-C₆,

(2) grupos alcoxi C₁-C₆,

20 (3) grupos alcoxi C₁-C₆ sustituidos con halógeno,

(4) un grupo fenoxi,

25 (5) grupos alquil C₁-C₆-tio,

(6) un grupo hidroxilo,

(7) grupos alquilo C₁-C₆-hidroxilo.

30 (8) átomos de halógeno,

(9) grupos alcanoilo C₁-C₆,

(10) grupos alcoxi-C₁-C₆ carbonilo,

35 (11) grupos amino sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,

(12) grupos carbamoilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,

40 (13) grupos cicloalquilo C₃₋₈ alcoxi C₁-C₆,

(14) grupos pirrolidinil carbonilo,

(15) grupos morfolinil carbonilo y

45 (16) un grupo carboxilo;

R₄ representa un átomo de halógeno;

50 R₅ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno, y

R₇ representa uno de los grupos (1) a (15) a continuación:

55 (1) un grupo hidroxilo,

(2) un átomo de halógeno,

60 (3) un grupo alcoxi C₁-C₆,

(4) un halógeno-sustituidos grupo alcoxi C₁-C₆,

(5) un grupo hidroxil alcoxi C₁-C₆,

(6) un grupo alcoxi C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆,

(7) un grupo amino sustituido opcionalmente con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, y grupos ciclo alquilo C₃₋₈,

(8) un grupo alcoxi C₁-C₆ amino sustituido opcionalmente en el grupo amino con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcanóilo C₁-C₆, grupos alquil C₁-C₆-sulfonilo y los grupos carbamoilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,

(9) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ ,

(10) un grupo cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁-C₆,

(11) un grupo alcoxi C₁-C₆-tetrahidrofurilo,

(12) un grupo alquil C₁-C₆-tio,

(13) un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por grupos morfolinilo, grupos pirrolidinilo, grupos furilo, grupos tienilo y grupos benzotienilo,

(14) un grupo alcoxi C₁-C₆ fenilo alcoxi C₁-C₆, y

(15) un grupo pirrolidinil carbonilo.

Apartado 2. Un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según el apartado 1,

en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R₃ representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, estando cada uno de los grupos sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo constituido por los siguientes (1), (2), (6) y (8) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el R₃: anterior :

(1) grupos alquilo C₁-C₆,

(2) grupos alcoxi C₁-C₆,

(6) un grupo hidroxilo, y

(8) átomos de halógeno;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno, y

R₇ representa uno de los grupos (3), (4) y (7) a continuación:

(3) un grupo alcoxi C₁-C₆,

(4) un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, y

(7) un grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.

Apartado 3. Un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según el apartado 2 seleccionado de entre el grupo constituido por:

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona, y
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona.

Apartado 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según el apartado 1 como un principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 5. Un agente profiláctico y/o terapéutico que comprende como principio activo un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1 para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades provocadas por la disfunción neurológica, o las enfermedades provocadas por el deterioro de la función mitocondrial.

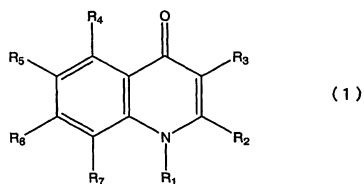
Apartado 6. Un agente profiláctico y/o agente terapéutico según el apartado 5, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de entre el grupo constituido por la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, la degeneración estriatonigral, la parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, enfermedad de priones, la degeneración corticobasal, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxística, temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia pálida, degeneración espino-cerebelosa, atrofia córtico-cerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad Werdnig-Hoffmann, enfermedad Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular asociada a la edad, y la apoplejía cerebral seleccionada de entre el grupo constituido por infarto cerebral y hemorragia cerebral.

Apartado 7. Un agente profiláctico y/o terapéutico según el apartado 5, en el que la enfermedad provocada por la disfunción neurológica se selecciona de entre el grupo formado por lesión de la médula espinal, neuropatía provocada por la quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación y enfermedades desmielinizantes seleccionadas de entre el grupo constituido por esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y el síndrome de Guillain-Barre.

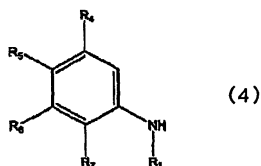
Apartado 8. Agente profiláctico y/o terapéutico según el apartado 5, en el que la enfermedad provocada por el deterioro de la función mitocondrial se selecciona de entre el grupo constituido por el síndrome de Pearson, la diabetes, sordera, migraña maligna, la enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, miocardiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición provocada por aminoglucósidos, insuficiencia del complejo III debida a variantes hereditarias de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad POLG, mioglobulinuria recurrente, SANDO, ARCO, insuficiencia de complejo I, insuficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, insuficiencia de complejo IV infantil mortal, insuficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de insuficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobulinuria, enfermedades mitocondriales provocadas por medicamentos, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mixto, distimia, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recidivante, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble e insuficiencia renal aguda.

Apartado 9. Compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según el apartado 1 para su utilización como fármaco.

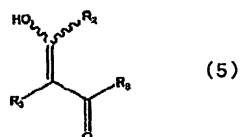
Apartado 10. Procedimiento para producir un compuesto de quinolona de fórmula general (1)



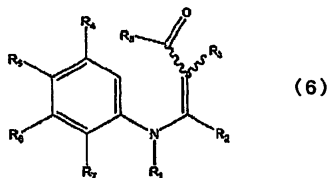
o una sal del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definieron cada uno anteriormente en el apartado 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (4)



en la que R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definieron cada uno anteriormente en el apartado 1, con un compuesto representado por la fórmula general (5)



en la que R_2 y R_3 se definieron cada uno anteriormente en el apartado 1, y R_8 representa un grupo alcoxi C_1 - C_6 , proporcionando así un compuesto intermedio representado por la fórmula general (6)



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se definieron cada uno anteriormente, y someter el compuesto resultante a una reacción de ciclación.

Los ejemplos específicos de grupos de fórmula general (1) son los siguientes.

Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 incluyen grupos alquilo C_1 - C_6 (preferentemente C_1 - C_4) lineal o ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_3 - C_8 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, cicloheptilo, etc.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_3 - C_8 alquilo C_1 - C_6 incluyen los grupos alquilo C_1 - C_6 sustituidos con uno a tres (preferentemente uno) grupo(s) cicloalquilo C_3 - C_8 descritos anteriormente.

Los ejemplos de grupos alcoxi C_1 - C_6 incluyen grupos alcoxi C_1 - C_6 (preferentemente C_1 - C_4) lineales o ramificados tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

Los ejemplos de grupos alcoxi C_1 - C_6 alquilo C_1 - C_6 incluyen los grupos alquilo C_1 - C_6 sustituidos con uno a tres (preferentemente un) grupo(s) alcoxi C_1 - C_6 descritos anteriormente.

Los ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 sustituido con halógenos incluyen los grupos alquilo C_1 - C_6 sustituido con uno a

siete átomo(s) de halógeno, preferentemente de uno a tres átomo(s) de halógeno. Sus ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometílico, diclorometil, triclorometil, bromometil, dibromometil, diclorofluorometil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluoroetil, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo, etc.

Los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ sustituidos con halógeno incluyen los grupos alcoxi C₁-C₆ sustituidos con un a siete átomo(s) de halógeno, preferentemente de uno a tres átomo(s) de halógeno. Sus ejemplos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc.

Los ejemplos de grupos alquiltio C₁-C₆ incluyen grupos alquiltio en los que el resto alquilo es el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de grupos hidroxialquilo C₁-C₆ incluyen los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferentemente uno) grupo(s) hidroxilo.

Los ejemplos de los grupos alcanoílo C₁-C₆ incluyen grupos alcanoílo C₁₋₆ (preferentemente C₁₋₄) lineales o ramificados tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, terc-butilcarbonilo, hexanoílo, etc.

Los ejemplos de los grupos alcoxi-C₁-C₆ carbonilo incluyen grupos alcoxicarbonilo en los que el resto es el grupo alcoxi C₁-C₆ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de grupos amino sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ incluyen grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o dos grupo(s) alquilo C₁-C₆ descritos anteriormente.

Los ejemplos de grupos carbamoílo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ incluyen grupos carbamoílo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupo(s) alquilo C₁-C₆ descritos anteriormente.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁-C₆ incluyen los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (uno preferible) grupo(s) cicloalquilo C₃₋₈ descritos anteriormente.

Los ejemplos de grupos hidroxialcoxi C₁-C₆ incluyen los grupos alcoxi C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferentemente uno) grupo(s) hidroxilo.

Los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆ incluyen los grupos alcoxi C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferentemente uno) grupo(s) alcoxi C₁-C₆ descritos anteriormente.

Los ejemplos de grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, y los grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo constituido por los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente, los grupos alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente, y los grupos cicloalquilo C₃₋₈ mencionados anteriormente.

Los ejemplos de grupos alquil-C₁-C₆ sulfonilo incluyen grupos alquilsulfonilo en los que el resto alquilo es el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente.

Los ejemplos de grupos aminoalcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente en un grupo amino con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcanoílo C₁-C₆, grupos alquil-C₁-C₆ sulfonilo, y grupos carbamoílo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ incluyen los grupos alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno a tres (preferentemente uno) grupo(s) amino. En la presente memoria, el grupo aminoalcoxi C₁-C₆ está sustituido opcionalmente en un grupo amino con uno o dos miembros seleccionados de entre el grupo constituido por los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente, los grupos alcanoílo C₁-C₆ mencionados anteriormente, los grupos alquil-C₁-C₆ sulfonilo mencionados anteriormente, los grupos carbamoílo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente.

Los ejemplos de grupos cicloalquiloxi C₃₋₈ incluyen grupos en los que el grupo cicloalquil C₃₋₈ y un átomo de oxígeno están unidos.

Los ejemplos de grupos tetrahidrofuril-alcoxi C₁-C₆ incluyen los grupos alcoxi C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferentemente un) grupo(s) tetrahidrofurilo.

Los ejemplos de grupos alquil-C₁-C₆ tio incluyen grupos alquiltio en los que el resto alquilo es el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente.

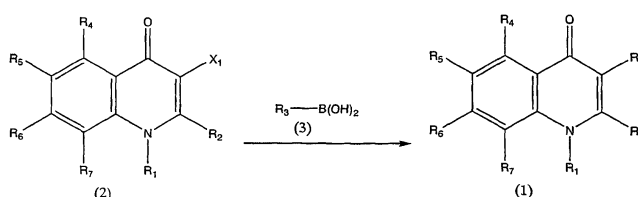
Los ejemplos de grupos fenilalcoxi-C₁-C₆ incluyen la grupos alcoxi-C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferentemente un) grupo(s) fenilo.

Los ejemplos de grupos alcoxi-C₁-C₆ fenilo alcoxi-C₁-C₆ incluyen los grupos alcoxi-C₁-C₆ mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres grupo(s) alcoxi-C₁-C₆ fenilo (preferentemente uno) descritos anteriormente.

El procedimiento de producción del compuesto de la invención se describe a continuación con detalle.

El compuesto de quinolona representado por la fórmula general (1) (en adelante también denominado Compuesto (1)) se puede producir por varios métodos, por ejemplo, por un método según el Esquema de reacción 1 ó 2 siguiente.

Esquema de reacción 1



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definió anteriormente, y X₁ representa un átomo de halógeno.

Los ejemplos de átomos de halógeno representados por X₁ incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos salientes preferidos en la reacción incluyen halógenos. Entre éstos, el yodo resulta particularmente preferido.

El Compuesto (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (2) y el compuesto de fórmula general (3) en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico, en presencia de un catalizador de paladio.

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua, disolventes a base de éter, como el dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes a base de cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosfórico triamida, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.

Los compuestos de paladio utilizados en la reacción no están particularmente limitados, sino que incluyen, por ejemplo, los catalizadores de paladio tetravalente tales como el hexacloropaladioato (IV) sódico tetrahidratado y hexacloropaladioato potásico (IV), catalizadores de paladio divalente tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis (benzonitrilo) paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetraamina paladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloropaladio (II)-diclorometano; catalizadores de paladio (0) tales como tris(dibencilidenacetona)₂ paladio (0), complejo de cloroformo y tris (dibencilidenacetona)₂ paladio (0), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), etc. Estos compuestos de paladio se utilizan por separado o en combinaciones de dos o más.

En la reacción, la cantidad de catalizador de paladio no está específicamente limitada, pero por lo general está comprendida en el intervalo entre 0,000001 y 20 moles respecto al paladio con relación a 1 mol del compuesto (2). La cantidad de catalizador de paladio se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,0001 a 5 moles respecto al paladio con relación a 1 mol del compuesto (2).

Esta reacción procede ventajosamente en presencia de un ligando adecuado. Los ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), tri-*o*-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS). Estos ligandos son utilizados por separado o en combinaciones de dos o más.

La proporción del catalizador de paladio y el ligando no está específicamente limitada. La cantidad del ligando es de aproximadamente 0,1, a aproximadamente 100 moles por mol de catalizador de paladio, y preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 moles por mol de catalizador de paladio.

Se pueden utilizar varias bases inorgánicas y orgánicas conocidas como compuestos básicos.

Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, y bicarbonato potásico; metales alcalinos tales como el sodio y el potasio; fosfatos, tales como el fosfato sódico y fosfato potásico; amidas tales como amida sódico; e hidruros de metales alcalinos, tales como el hidruro sódico y el hidruro potásico.

Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, y t-butoxido potásico, y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

Dichos compuestos básicos se pueden utilizar por separado o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen los carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y el carbonato de litio.

Un compuesto básico se utiliza habitualmente en una cantidad de 0,5 a 10 moles por mol de compuesto (2), y preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de compuesto (2).

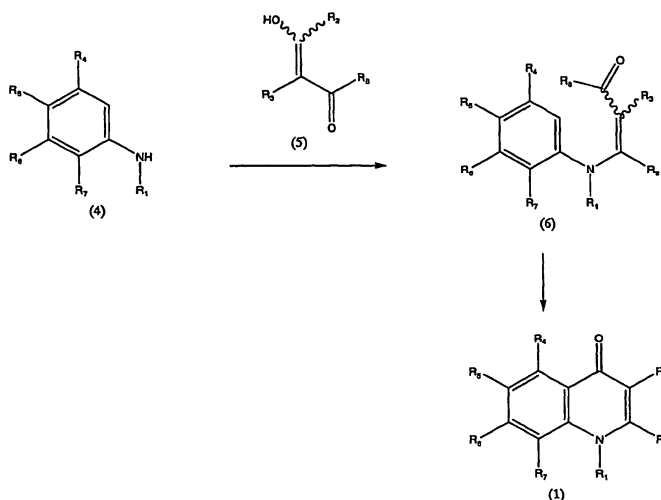
El compuesto (3) se utiliza generalmente en una cantidad de al menos 1 mol por mol de compuesto (2), y preferentemente de 1 a 5 moles por mol de compuesto (2).

La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en una atmósfera de gas inerte como el nitrógeno, argón, etc., o a presión aumentada.

La reacción procede normalmente a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferentemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. La reacción también se logra también por calentamiento de 100 a 200°C durante 5 minutos a 1 hora utilizando un reactor de microondas.

El compuesto representado por la fórmula general (3), que se utiliza como material de partida en la Esquema de reacción 1 es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto representado por la fórmula general (2) incluye un nuevo compuesto, y el compuesto es producido según el Esquema de Reacción 6 se muestra a continuación.

Esquema de reacción 2



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definieron anteriormente, y R₈ representa un grupo alcoxi C₁-C₆.

El grupo alcoxi C₁-C₆ representado por R₈ en la fórmula general (5) tiene la misma definición descrita anteriormente.

Los compuestos representados por el fórmulas generales (4) y (5) se hacen reaccionar en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes, en presencia o ausencia de un catalizador ácido, proporcionando un compuesto intermedio representado por la fórmula general (6). A continuación, el compuesto resultante se sometió a ciclación para producir

el compuesto representado por la fórmula general (1).

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes a base de éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol, disolventes a base de hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol, y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórico y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.

Pueden utilizarse varios tipos de catalizadores ácidos conocidos, incluyendo el ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido xilensulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, trifluoruro de boro, intercambiadores de iones ácidos, etc. Estos catalizadores ácidos pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.

Entre dichos ácidos, se utilizan preferentemente intercambiadores de iones ácidos. Los ejemplos de intercambiadores de iones ácidos incluyen intercambiadores de cationes poliméricos comercializados, como Lewatit S100, Zeo-Karb 225, Dowex 50, IR120 Amberlite o Amberlyst 15 y como polímeros de ácido sulfónico estireno; Lewatit PN, Zeo-karb 215 o 315, y condensados de ácido polisulfónico similares; Lewatit CNO, Duolite CS100, y como resinas m-fenólicas de ácido carboxílico; o Permutit C, Zeo-karb 226 o Amberlite IRC 50, y como poliacrilatos. De éstos, Amberlyst 15 es particularmente preferido.

Un catalizador de óxido se utiliza generalmente en una cantidad de 0,0001 a 100 moles por mol de compuesto (4), y preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de compuesto (4).

En el Esquema de reacción 2, se utiliza generalmente el compuesto (5) en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de compuesto (4), y preferentemente de 1 a 5 moles por mol de compuesto (4).

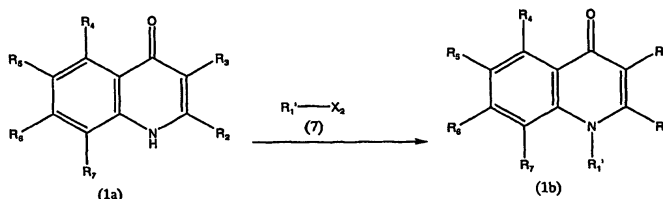
La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en atmósferas de gas inerte incluyendo el nitrógeno, argón, etc., o a presión aumentada.

La reacción procede normalmente a temperatura ambiente a 200°C, y preferentemente a temperatura ambiente a 150°C. Durante la reacción, la eliminación azeotrópica de agua se lleva a cabo hasta que concluye la generación de agua de la reacción. La reacción suele acabar en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

El proceso de producción del compuesto de fórmula general (1) por una reacción de ciclación del compuesto intermedio representado por la fórmula general (6) puede utilizarse calentando el compuesto en un disolvente tal como éter difenílico, o calentando el compuesto en ausencia de un disolvente. La reacción se lleva a cabo entre 150 y 300°C durante 5 minutos a 2 horas.

El compuesto representado por la fórmula general (4), utilizado como material de partida en el Esquema de reacción 2 descrito anteriormente es un compuesto conocido o se puede producir fácilmente utilizando un compuesto conocido. El compuesto representado por la fórmula general (5) incluye un nuevo compuesto, y el compuesto se prepara según, por ejemplo, los métodos mostrados en el Esquema de Reacción 4 y Esquema de reacción 5 descritos anteriormente.

Esquema de reacción 3

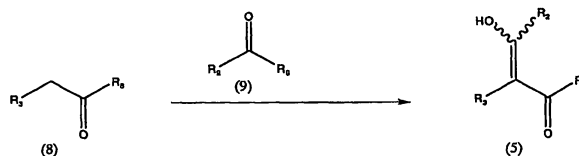


en el que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definieron anteriormente, y R₁' es un grupo representado por otro R₁ distinto de hidrógeno, y X₂ representa un grupo que experimenta la misma reacción de sustitución que la de un halógeno o un átomo de halógeno.

Los halógenos representados por X₂ en la fórmula general (1a) incluyen el átomo de halógeno descrito anteriormente. Los grupos que experimentan la misma reacción de sustitución que la de los átomos de halógeno representados por X₂ incluyen grupos alquil C₁-C₆ sulfoniloxi, grupos aril-sulfoniloxi, grupos aralquil-sulfoniloxi, etc.

Los ejemplos de los grupos alquil C₁-C₆ sulfoniloxi incluyen grupos alquil C₁-C₆ sulfoniloxi lineales o ramificados, tales como metano sulfoniloxi, etano sulfoniloxi, n-propano sulfoniloxi, isopropano sulfoniloxi, n-butano sulfoniloxi, terc-butano sulfoniloxi, n-pentano sulfoniloxi y n-hexano sulfoniloxi.

- Los ejemplos de grupos aril sulfoniloxi incluyen naftil sulfoniloxi y fenil sulfoniloxi sustituido opcionalmente en un anillo fenilo con uno a tres grupo(s) seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, grupos alcoxi C₁₋₆ lineales o ramificados, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyente. Los ejemplos de grupos sulfoniloxi fenilo sustituido opcionalmente con el/los sustituyente(s) anterior(es) incluyen
- 5 fenilsulfoniloxi, 4 metilfenil sulfoniloxi, 2-metilfenil sulfoniloxi, 4-nitrofenil sulfoniloxi, 4-metoxifenil sulfoniloxi, 2-nitrofenil sulfoniloxi, 3-clorofenil sulfoniloxi, etc. Los ejemplos de grupos naftil sulfoniloxi incluyen α-naftil sulfoniloxi, β-naftil sulfoniloxi, etc.
- Los ejemplos de grupos aralquil sulfoniloxi incluyen grupos alquil C₁₋₆ sulfoniloxi lineal o ramificada sustituidos con fenilo que pueden tener, en el anillo fenilo, uno a tres sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, grupos alcoxi C₁₋₆ lineales o ramificados, un grupo nitro y átomos de
- 10 halógeno como sustituyente, o grupos alquilo C₁₋₆ sulfoniloxi lineales o ramificados sustituidos con naftilo. Los ejemplos de grupos alquil sulfoniloxi sustituidos con el/los grupo(s) fenilo mencionado anteriormente incluyen bencil sulfoniloxi, 2-feniletil sulfoniloxi, 4-fenilbutil sulfoniloxi, 4-metilbencil sulfoniloxi, 2-metilbencil sulfoniloxi, 4-nitrobencil sulfoniloxi, 4-metoxibencil sulfoniloxi, 3-clorobencil sulfoniloxi, etc. Los ejemplos de los grupos alquil sulfoniloxi sustituidos con el/los grupo(s) naftilo mencionado(s) anteriormente incluyen α-naftilmetil sulfoniloxi, β-naftilmetil sulfoniloxi, etc.
- 15 El compuesto representado por la fórmula general (1b) puede producirse por la reacción del compuesto representado por la fórmula general (1a) con el compuesto representado por la fórmula general (7) en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes, en presencia o ausencia de un compuesto básico.
- 20 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen el agua, disolventes a base de éter como el dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol y el éter dimetílico de etilenglicol; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como el benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes a base de cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametildisulfato triamida y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.
- 25 Como compuesto básico, pueden utilizarse varias bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.
- Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos como el bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; los metales alcalinos como el sodio y el potasio; amidas tales como amida sódica; e hidruros de metales alcalinos como el hidruro sódico y el hidruro potásico.
- 35 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, y t-butoxido potásico, y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etil diisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.
- 40 Dichos compuestos básicos pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro sódico e hidruro potásico.
- 45 Un compuesto básico se utiliza generalmente en una cantidad de 0,5 a 10 moles por mol de compuesto (1a), y preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de compuesto (1a).
- 50 En el Esquema de reacción 1, el compuesto (7) se utiliza normalmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de compuesto (1a), y preferentemente de aproximadamente 1 a 5 moles por mol de compuesto (1a).
- 55 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc, o a presión aumentada.
- La reacción procede normalmente entre 0°C y 200°C, y preferentemente a temperatura ambiente a 150°C, y se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.
- 60 El compuesto representado por la fórmula general (7), que se utiliza como material de partida en el Esquema de reacción 3 es un compuesto conocido fácilmente disponible.
- El compuesto (5) y el compuesto (2), que son los materiales de partida del compuesto de la invención, incluyen nuevos compuestos, y se pueden producir por varios procedimientos; por ejemplo, por procedimientos según los
- 65 esquemas de reacción 4 a 6 siguientes.

Esquema de reacción 4

5 en el que R_2 , R_3 y R_8 son como se definieron anteriormente, y R_9 representa un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

El grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ representado por R_9 en la fórmula general (9) tiene la misma definición descrita anteriormente.

10 El compuesto representado por la fórmula general (5) puede producirse por la reacción del compuesto representado por la fórmula general (8) con el compuesto representado por la fórmula general (9) en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

15 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua, disolventes a base de éter, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, el 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol y éter dimetílico de etilenglicol; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes a base de cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosfórico triamida y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más.

20 Como compuesto básico, pueden utilizarse varias bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.

25 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, y el hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como el bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; metales alcalinos tales como el sodio y el potasio; amidas como amida sódico; y bases inorgánicas de hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro sódico y el hidruro potásico.

30 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico y t-butoxido potásico; y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropylamine, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

35 Dichos compuestos básicos pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más. Más preferentemente los compuestos básicos utilizados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro sódico e hidruro potásico.

40 Un compuesto básico se utiliza generalmente en una cantidad de 1 a 10 moles por mol de compuesto (8), y preferentemente aproximadamente 1 a 6 moles por mol de compuesto (8).

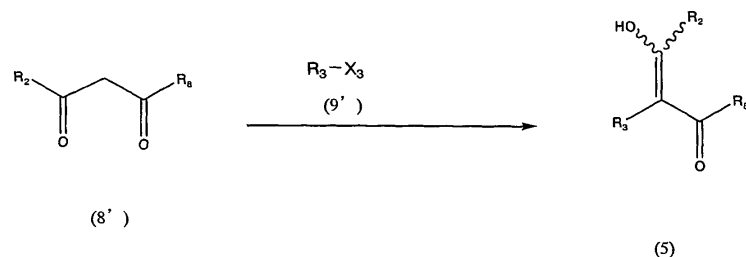
En el Esquema de reacción 4, el compuesto (9) se utiliza generalmente en una cantidad de por lo menos 1 mol por mol de compuesto (8), y preferentemente de aproximadamente 1 a 5 moles por mol de compuesto (8).

45 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc, o bajo presión aumentada.

La reacción procede normalmente a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferentemente de la temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa normalmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

50 Los compuestos representados por las fórmulas generales (8) y (9), que se utilizan como materias primas en el Esquema de reacción 4, son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

Esquema de reacción 5



5 en el que R₂, R₃ y R₈ son como se definieron anteriormente, y X₃ representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno representado por X₃ en la fórmula general (9') tiene la misma definición descrita anteriormente.

10 El compuesto representado por la fórmula general (5) puede producirse por la reacción del compuesto representado por la fórmula general (8') con el compuesto representado por la fórmula general (9') en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes, en presencia de un compuesto básico como el carbonato de cesio y un catalizador de cobre tal como el yoduro de cobre.

15 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosfórico triamida y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de aminoácidos tal como la L-prolina.

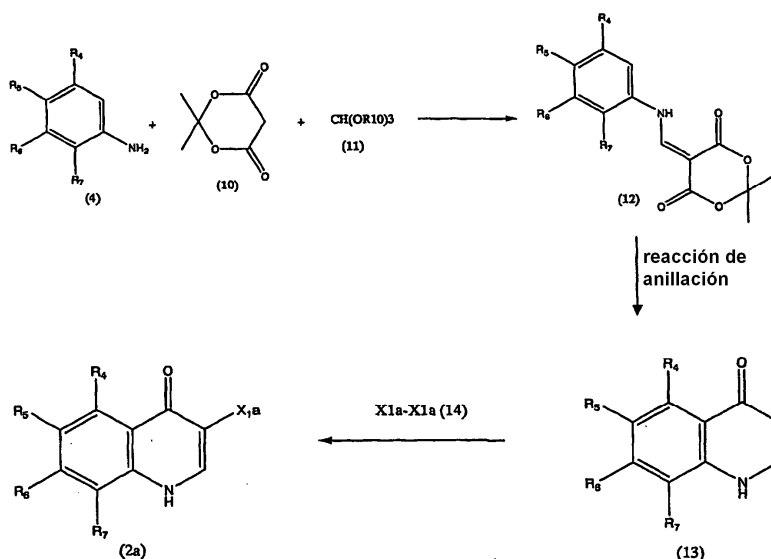
20 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en atmósferas de gas inerte incluyendo el nitrógeno, argón, etc, o bajo presión aumentada.

25 La reacción procede normalmente entre la temperatura ambiente y 200°C, y preferentemente entre la temperatura ambiente y 150°C, y se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

La reacción anterior se muestra específicamente en el ejemplo de referencia 58 a continuación.

30 Los compuestos representados por el fórmulas generales (8') y (9'), utilizadas como materiales de partida en el Esquema de reacción 5 descrito anteriormente son compuestos conocidos, o se puede producir fácilmente utilizando los compuestos conocidos.

Esquema de reacción 6



en el que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, y X_{1a} representa un átomo de halógeno. R_{10} representa un grupo alquilo C_1-C_6 .

- 5 El grupo alquilo C_1-C_6 representado por R_{10} y un átomo de halógeno representada por X_{1a} tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente.

10 El compuesto representado por la fórmula general (12) puede producirse por la reacción de condensación de los compuestos representados por las fórmulas generales (4), (10) y (11) en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes.

15 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua, disolventes a base de éter, tales como el dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y el éter dimetílico de etilenglicol; disolventes a base de hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y el tetracloruro de carbono; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosfórico triamida, y acetonitrilo. El compuesto representado por la fórmula general (11) puede utilizarse como disolvente en lugar de los disolventes mencionados anteriormente. Estos disolventes inertes pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.

En el Esquema de reacción 6, el compuesto (10) se utiliza generalmente en una cantidad de por lo menos 1 mol por mol de compuesto (4), y preferentemente de aproximadamente 1 a 5 moles por mol de compuesto (4).

- 25 Una cantidad en exceso de compuesto (11) se utiliza en relación con el compuesto (10).

La reacción puede llevarse a cabo bajo la presión normal, en atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

- 30 La reacción procede normalmente a temperatura ambiente a 200°C , y preferentemente entre la temperatura ambiente y 150°C , y se completa en aproximadamente 1 a 30 horas.

35 El compuesto representado por la fórmula general (13) puede producirse por una reacción de anillación del compuesto representado por la fórmula general (12) en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes.

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen disolventes a base de éter, como el éter difenílico.

40 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o a presión aumentada.

La reacción procede normalmente a temperatura ambiente a 300°C , y en 150 a 300°C , preferentemente, y se completa en aproximadamente 1 a 30 horas.

- 45 El compuesto representado por la fórmula general (2a) puede producirse por la reacción del compuesto representado por la fórmula general (13) con el compuesto representado por la fórmula general (14) en un disolvente inerte o sin utilizar disolventes, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

50 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua, disolventes a base de éter, como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno, y xileno; disolventes a base de alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes a base de cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosfórico triamida y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden utilizarse por separado o en combinaciones de dos o más.

- 55 Como compuesto básico, pueden utilizarse diversas bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.

60 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, y el hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos como el bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, y bicarbonato potásico; metales alcalinos tales como el sodio y el potasio; amidas como amida sódico; e hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro sódico y hidruro de potasio.

65 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, disolventes a base de alcóxido de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico y t-butoxido potásico; y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina,

dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

Dichos compuestos básicos se pueden utilizar por separado o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen los carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y carbonato de litio, etc.

Un compuesto básico se utiliza generalmente en una cantidad de 0,5 a 10 moles por mol de compuesto (13), y preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de compuesto (13).

En el Esquema de reacción 6, el compuesto (14) se utiliza generalmente en una cantidad de por menos 0,5 moles por mol de compuesto (13), y preferentemente de 0,5 a 5 moles por mol de compuesto (13).

La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, en atmósfera de gas inerte como el nitrógeno, argón, etc., o a presión aumentada.

La reacción procede normalmente entre la temperatura ambiente y 200°C, y preferentemente entre la temperatura ambiente y 150°C, y se completa en de aproximadamente 1 a 30 horas.

Los compuestos representados por las fórmulas generales (10), (11) y (14), que se utilizan como materiales de partida en el Esquema de reacción 6, son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

Los compuestos de la materia prima utilizados en cada uno de los esquemas de reacción descritos anteriormente puede incluir sales adecuadas, y los compuestos objetivo obtenidos a través de cada una de las reacciones pueden formar sales adecuadas. Estas sales preferidas incluyen las sales preferidas del compuesto (1) siguientes.

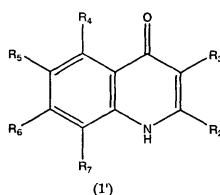
Las sales adecuadas del compuesto (1) son sales farmacológicamente aceptables, incluyendo sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódico, sales potásico y similares); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio y similares), sales de amonio, sales de bases inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, y similares); bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares); hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.); sales de bases orgánicas tales como trietilamina (inferior) (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, y similares), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-alkil(C₁-C₆)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metansulfonato, etansulfonato, p-toluensulfonato y glutamato.

Además, los compuestos en la forma en que se añadió el solvato (por ejemplo, hidratos, etanolato, etc.) a los materiales de partida y el compuesto objetivo se muestra en cada uno de los esquemas de reacción se incluyen en cada una de las fórmulas generales. Los solvatos preferidos incluyen los hidratos.

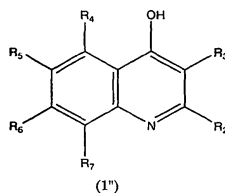
Cada uno de los compuestos objetivo obtenidos según los esquemas de reacción anteriores puede aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, después de enfriar la mezcla de reacción, realizando un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de la reacción en bruto, y a continuación someter el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación habitual, tal como la cromatografía de columna, recristalización, etc.

El compuesto de fórmula (1) según la presente invención incluye, naturalmente, isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros similares.

Los siguientes puntos deben considerarse con respecto al compuesto de fórmula general (1) mostrado anteriormente. Cuando R₁ de fórmula general (1) representa un átomo de hidrógeno, el compuesto incluye una tautómero del anillo quinolona. Es decir, cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno (1') en el compuesto de quinolona de fórmula general (1),

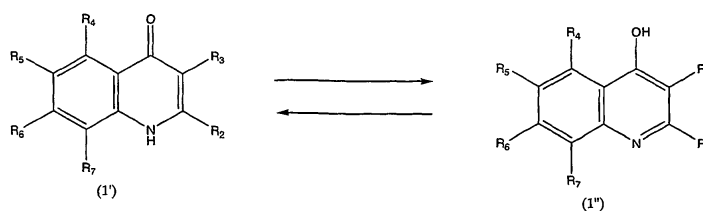


en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente, el compuesto del tautómero puede representarse por la fórmula (1''),



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente.

Es decir, tanto de los compuestos representados por las fórmulas (1') y (1'') se encuentran en estado de equilibrio tautomérico representado por la fórmula de equilibrio siguiente.



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente.

Dicha tautomería entre un compuesto de 4-quinolona y un compuesto de 4-hidroxiquinoleína es técnicamente conocida, y resulta evidente para el experto en la materia que ambos tautómeros descritos anteriormente están equilibrados y son mutuamente intercambiables.

Por lo tanto, el compuesto (1) incluye, naturalmente, los tautómeros como se mencionó anteriormente.

En la memoria, la fórmula constitucional de un compuesto 4-quinolona se utiliza convenientemente como una fórmula constitucional del material objetivo o de partida, incluyendo compuestos de dichos tautómeros.

El compuesto de fórmula general (1) y la sal del mismo se utilizan en forma de preparados farmacéuticos en general. Los preparados se obtienen utilizando diluyentes o excipientes utilizados normalmente como cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregadores, tensioactivos, lubricantes, etc. La forma de dichos productos farmacéuticos pueden ser seleccionados según el propósito de la terapia. Los ejemplos típicos incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

Para formar comprimidos, puede utilizarse cualquiera de los distintos vehículos convencionales conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen la lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe corriente, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, metilcelulosa goma laca, fosfato potásico, povidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato sódico, agar-agar en polvo, laminarina en polvo, bicarbonato sódico, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros disgregadores; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de la disgregación; bases de amonio cuaternario, lauril sulfato sódico y otros activadores de absorción; glicerol, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes; etc. Además, dichos comprimidos, se pueden recubrir con los materiales de recubrimiento típicos según sea necesario, para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de doble o varias capas, etc.

Para formar píldoras, puede utilizarse cualquiera de los distintos vehículos convencionales conocidos en este campo. Sus ejemplos incluyen la glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, goma de tragacanto en polvo, gelatina, etanol y otros aglutinantes; laminarina, agar-agar y otros disgregadores, etc.

Para formar supositorios, puede utilizarse cualquiera de varios vehículos convencionales conocidos en este campo.

Sus ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Las cápsulas se pueden preparar mezclando el compuesto activo principal con los vehículos mencionados anteriormente para que contengan el anterior en una cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda o similares.

Para formar un inyectable, una solución, emulsión o suspensión se esteriliza y preferentemente se convierte en isotónica la sangre. Puede utilizarse cualquiera de los diluyentes utilizados para esas formas en este campo para formar la inyección. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen el agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, etc.

En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener disolventes típicos, tampones, agentes analgésicos, etc. Además, si es necesario, la preparación farmacéutica puede contener agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc., y/u otros medicamentos.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula general (1) y la sal del mismo incluidos en la preparación farmacéutica de la invención no está limitada, y puede seleccionarse adecuadamente de entre un amplio intervalo. La proporción es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de la preparación farmacéutica.

La vía de administración del preparado farmacéutico de la invención no resulta particularmente limitada, y el preparado se administra por una vía adecuada a la forma del preparado, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y el estado de la enfermedad. Por ejemplo, comprimidos, pastillas, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa por separado o como mezcla con las transfusiones por inyección típicas tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o por administradas individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según sea necesario. Los supositorios se administran por vía rectal.

La dosis de la preparación farmacéutica de la invención se selecciona adecuadamente según el procedimiento de utilización, edad del paciente, sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. La cantidad de compuesto activo principal suele ser de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal/día. Además, es deseable que el preparado farmacéutico en cada unidad de la forma de administración contenga el compuesto activo principal en una cantidad de 1 a 200 mg.

La utilización del compuesto de la presente invención en combinación con los preparados de L-dopa, los agonistas de los receptores de dopamina, los inhibidores de la enzima del metabolismo de dopamina, los preparados que estimulan la velocidad de liberación de dopamina, los agentes anticolinérgicos centrales, y similares pueden conseguir efectos tales como la reducción de la dosis, la mejora de los efectos secundarios, el aumento de la eficacia terapéutica, etc., que no se alcanzaron por las terapias conocidas.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene actividad funcional mitocondrial de protección y mejora y actividad neuronal de protección y reparación, etc., y por lo tanto es eficaz en el tratamiento y la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades relacionadas con los trastornos neurodegenerativos y enfermedades relacionadas con la disfunción mitocondrial.

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, la degeneración estriatonigral, la parálisis supranuclear progresiva, la acinesia pura, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad por priones, la degeneración corticobasal, la demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxística, el temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia pálida, degeneración espino-cerebelosa, atrofia córtico-cerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad Werdnig-Hoffmann, enfermedad Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular asociada a la edad, y apoplejía cerebral (por ejemplo,

infarto cerebral, hemorragia cerebral, etc.).

Las enfermedades provocadas por disfunción neurológica incluyen la lesión de la médula espinal, la neuropatía provocada por quimioterapia, la neuropatía diabética, daño por radiación y las enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, el síndrome de Guillain-Barre, etc.).

Las enfermedades provocadas por el deterioro de la función mitocondrial incluyen el síndrome de Pearson, la diabetes, sordera, migraña maligna, la enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, miocardiopatía mitocondrial, miopatía, la demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición provocada por aminoglucósidos, insuficiencia del complejo III, debido a las variantes hereditarias de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, insuficiencia de complejo I, insuficiencia del complejo II, atrofia del nervio óptico, insuficiencia de complejo IV infantil mortal, insuficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de insuficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales provocadas por medicamentos, la esquizofrenia, el trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mixto, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, la depresión posparto, la depresión menor, trastorno depresivo breve recidivante, depresión intratable, depresión crónica, depresión doble, insuficiencia renal aguda.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se describe a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos de referencia, a los ejemplos y a los ejemplos de ensayo farmacológico.

Ejemplo de referencia 1

N-ciclohexil-4-fluoro-2-nitro-N-metilanilina

El carbonato potásico (6,0 g, 43,5 mmoles) y la N-metilciclohexilamina (4,6 g, 40,6 mmoles) se añadieron a una solución de N-metilpirrolidona (NMP) (20 ml) de 2,5-difluoronitrobenceno (5,0 g, 31,4 mmoles), y se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El producto seco resultante se concentró a presión reducida para obtener así 7,0 g de N-ciclohexil-4-fluoro-2-nitro-N-metilanilina amarilla aceitosa (rendimiento: 89%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,12-1,80 (10H, m), 2,67 (3H, s), 3,00-3,09 (1H, m), 7,07-7,20 (2H, m), 7,42-7,47 (1H, m)

Los compuestos de los ejemplos de referencia 2 a 5 siguientes se prepararon de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 2

4-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-2-nitroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,85 (3H, s), 3,25-3,31 (5H, m), 3,52 (2H, t, J=5,6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,43-7,47 (1H, m)

Ejemplo de referencia 3

4-fluoro-N-isobutil-N-metil-2-nitroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,89 (3H, s), 0,91 (3H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,92 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4

4-fluoro-N-isopropil-N-metil-2-nitroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,16 (3H, s), 1,19 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,50-3,61 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,43-7,46 (1H, m)

Ejemplo de referencia 5

4-fluoro-N-metil-2-nitro-N-propilanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,84 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,51-1,66 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J=2,75 Hz, J= 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 6

4-fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno

Se añadieron carbonato potásico (5,0 g, 36,2 mmoles) y 1-propanotiol (2,7 g, 35,5 mmoles) a una solución de N-metilpyrrolidona (NMP) (15 ml) de 2,5-difluoronitrobenzoceno (5,0 g, 31,4 mmoles), y la mezcla obtenida se agitó a 90°C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml), y el producto de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentró a presión reducida para obtener así 6,7 g de polvo amarillo 4-fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,06 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,68-1,83 (2H, m), 2,89 (2H, t, 7,5 Hz), 7,27-7,42 (2H, m), 7,89 (2H, dd, J=2,75 Hz, J=8,5 Hz)

Ejemplo de referencia 7

1-terc-butoxi-4-fluoro-2-nitrobenzoceno

Una solución en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) de terc-butóxido potásico (3,55 g, 31,6 mmoles) se enfrió en un baño de metanol con hielo, y se añadió además 4,2 g de 2,5-difluoronitrobenzoceno (26,4 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 96 horas, y además se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (2 ml) y ácido clorhídrico 2 N (2 ml) mientras se enfriaba con un baño de agua helada, y se añadió agua a continuación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a continuación, utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 19:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 4,5 g de aceite de naranja 1-terc-butoxi-4-fluoro-2-nitrobenzoceno (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,38 (9H, s), 7,18-7,20 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=7,1 Hz)

Ejemplo de referencia 8

4-fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno

Una solución (3 ml) en N,N-dimetilformamida (DMF) de carbonato potásico (3,48 g, 25,2 mmoles) y 1-yodopropano (3,95 g, 23,2 mmoles) se añadió a una solución de DMF (7 ml) de 4-fluoro-2-nitrofenol (3,3 g, 21,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico en dos ocasiones, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo= 9:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 4,03 g de 4-fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno aceitoso amarillo (rendimiento: 96%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,06 (3H, t, J=7,4Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,4Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,2Hz), 7,21-7,29 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,8Hz)

Los compuestos de los ejemplos de referencia 9 a 16 siguientes se prepararon de la misma manera que los ejemplos de referencia 7 a 8 anteriores, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 9

4-fluoro-1-isopropoxi-2-nitrobenzoceno

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,36 (3H, s), 4,54-4,63 (1H, m), 7,02-7,05 (1H, m), 7,18-7,26 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J=3,0 Hz, J=7,5 Hz)

Ejemplo de referencia 10

1-etoxi-4-fluoro-2-nitrobenzoceno

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J=4,25 Hz, J=9,25 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J=3,25 Hz, J=7,75 Hz)

Ejemplo de referencia 11**1-ciclopropilmetoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno**

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,36-0,41 (2H, m), 0,61-0,69 (2H, m), 1,22-1,28 (1H, m), 3,95 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,4 Hz, J=9,2 Hz), 7,20-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 12**4-fluoro-2-nitro-1-(4,4,4-trifluorobutoxi)benceno**

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,04-2,16 (2H, m), 2,31-2,44 (2H, m), 4,14 (2H, t, J=5,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,2 Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J=3,2 Hz, J=7,8 Hz)

15 Ejemplo de referencia 13**4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenceno**

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 3,45 (3H, s), 3,78 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,24 (2H, t, J=4,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J=4,4 Hz, J= 9,2 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=3,1 Hz, J= 7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 14**1-ciclopentiletoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno**

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,62-1,66 (2H, m), 1,83-1,94 (6H, m), 4,82-4,86 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=4,4 Hz, J=9,3 Hz), 7,19-7,27 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J=3,2 Hz, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 15**30 1-ciclobutiletoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno**

- 30 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,90-2,02 (4H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,77-2,81 (1H, m), 4,03 (2H, d, J=6,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,2 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 16**2-(4-fluoro-2-nitrofenoximetil)tetrahidrofurano**

- 40 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,88-2,12 (4H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 4,11 (2H, d, J=4,0 Hz), 4,27-4,32 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=4,4 Hz, J=9,3 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 17**45 2-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindol-1,3-diona**

Carbonato potásico (10,8 g, 78,1 mmoles) y N-(3-bromopropil)ftalamida (12,1 g, 45,1 mmoles) se añadieron a una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) (80 ml) de 4-fluoro-2-nitrofenol (6,0 g, 38,2 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a continuación con hielo. La materia precipitada insoluble se recogió por filtración. Después de lavar con agua (50 ml x 3), la sustancia restante en el filtro se seco con aire, dando 13,2 g de 2-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindol-1,3-diona amarillo pálido en polvo (rendimiento: 100%).

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,18-2,28 (2H, m), 3,93 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,15 (2H, t, J=6,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,2 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,8 Hz), 7,69-7,74 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m)

Ejemplo de referencia 18**60 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina**

Se pusieron 6,5 g de 2-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindol-1,3-diona en suspensión en el etanol (140 ml), y se añadió hidrato de hidracina (3,0 ml) a la suspensión resultante. La mezcla se agitó durante 3,5 horas calentando mientras a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Se añadieron 13 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 5 N a los residuos, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentró a presión reducida para obtener así

- 65

4,03 g de aceite de naranja rojo 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (rendimiento: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm: 1,92-2,02 (2H, m), 2,94 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,19 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=4,3$ Hz, $J=9,2$ Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,59 (1H, dd, $J=3,1$ Hz, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 19

N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]acetamida

Se añadieron piridina (1,5 ml, 18,6 mmoles) y anhídrido acético (0,97 g, 10,3 mmoles) a una solución en diclorometano de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (2,0 g, 9,33 mmoles), enfriando mientras con hielo, y a continuación se añadió más diclorometano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2N (9,5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Después de lavarse con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30:1 $\rightarrow$ 20:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 2,13 g de N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]acetamida aceitosa amarilla (rendimiento: 89%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm: 2,04 (3H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 6,56 (1H, brs), 7,08 (1H, dd, $J=4,3$ Hz, $J=9,3$ Hz), 7,26-7,36 (1H, m), 7,70 (1H, dd, $J=3,2$ Hz, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 20

N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]metansulfonamida

Se añadieron piridina (1,5 ml, 18,6 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (0,8 ml, 10,3 mmoles), enfriando mientras con hielo, a una solución en diclorometano de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (2,0 g, 9,33 mmoles) y a continuación se añadió más diclorometano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió a esto más cloruro de metansulfonilo (0,12 ml, 1,5 mmoles), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2N (9,5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Después de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ 1:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 1,2 g de N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]metansulfonamida aceitosa amarilla naranja (rendimiento: 44%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm: 2,09-2,18 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,39-3,46 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 5,00 (1H, brs), 7,09 (1H, dd, $J=4,3$ Hz, $J=9,2$ Hz), 7,26-7,35 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J=3,1$ Hz, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 21

[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo

Se añadieron trietilamina (2,90 ml, 21,4 mmoles) y clorocarbonato de fenilo (2,52 ml, 20,0 mmoles) a una solución en dioxano (43 ml) de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (4,03 g, 18,8 mmoles), enfriándose mientras con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 30:1). El producto purificado se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 5,92 g de [3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo amarillo en polvo (rendimiento: 94%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm: 2,09-2,18 (2H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 4,21 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 5,69 (1H, brs), 7,05-7,20 (4H, m), 7,26-7,37 (3H, m), 7,65 (1H, dd, $J=3,1$ Hz, $J=7,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 22

3-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetilurea

Una solución acuosa al 50% de dirnetilamina (2,5 ml) se añadió a una solución en DMF (25 ml) de [3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo (5,89 g, 17,6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de cloruro sódico acuoso, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 19:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ 2:1). El producto purificado se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 4,10 g de aceite 3-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetil urea de color amarillo pálido (rendimiento: 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,03-2,12 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,42-3,49 (2H, m), 4,17 (2H, t, J=5,8 Hz), 4,85 (1H, brs), 7,09 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,3 Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J=3,2 Hz, J=7,8 Hz)

Ejemplo de referencia 23

1-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,3,3-trimetilurea

Se añadió hidruro sódico (55% en aceite) (396 mg, 9,1 mmoles), enfriando mientras con hielo, a una solución de DMF (9 ml) de 2,0 g de 3-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetilurea (7,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla yoduro de metilo (0,735 ml, 11,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Después de lavarse con una solución acuosa de cloruro sódico saturada, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 9:1 → 6:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 0,83 g de aceite 1-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi) propil]-1,3,3-trimetilurea de color amarillo pálido (rendimiento: 40%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,04-2,14 (2H, m), 2,76 (6H, s), 2,83 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,09 (2H, t, J=5,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=9,3 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=3,1 Hz, J=7,7 Hz)

Ejemplo de referencia 24

5-fluoro-2-propoxianilina

Se añadieron 4-fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno (2,0 g, 10,0 mmoles) y paladio carbono al 5% (750 mg) a etanol (30 ml). Se llevó a cabo reducción catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica (presión normal). El catalizador se separó por filtración en celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentró a presión reducida para obtener así 1,45 g de 5-fluoro-2-propoxianilina naranja rojo oleoso (rendimiento: 86%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 3,89 (2H, brs), 3,90 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,31-6,46 (2H, m), 6,66 (1H, dd, J=5,1 Hz, J= 8,7 Hz)

Los compuestos de los ejemplos de referencia 25 a 42 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo de referencia 24 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 25

5-fluoro-2-isopropoxianilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,32 (3H, s), 1,35 (3H, s), 3,88 (2H, brs), 4,38-4,48 (1H, m), 6,31-6,46 (2H, m), 6,68-6,73 (1H, m)

Ejemplo de referencia 26

2-etoxi-5-fluoroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,39 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,90 (2H, brs), 3,97 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,31-6,46 (2H, m), 6,63-6,68 (1H, m)

Ejemplo de referencia 27

5-fluoro-2-morfolina-4-ilanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,83 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,81 (4H, t, J=4,6 Hz), 4,13 (2H, brs), 6,38-6,45 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m)

Ejemplo de referencia 28

5-fluoro-2-pirrolidin-1-ilanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,88-1,94 (4H, m), 2,94-3,00 (4H, m), 4,03 (2H, brs), 6,35-6,46 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m)

Ejemplo de referencia 29**2-ciclopropilmetoxi-5-fluoroanilina**

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,29-0,35 (2H, m), 0,58-0,65 (2H, m), 1,22-1,29 (1H, m), 3,77 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,94 (2H, brs), 6,29-6,46 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 30

- 10 **N¹-ciclohexil-4-fluoro-N¹-metilbenceno-1,2-diamina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,11-1,31(4H, m), 1,55-1,82 (6H, m), 2,57-2,68 (4H, m), 4,18 (2H, brs), 6,33-6,44 (2H, m), 6,92-6,98 (1H, m)

- 15 **Ejemplo de referencia 31**

4-fluoro-N¹-(2-metoxietil)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,70 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,39 (3H, s), 3,45 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,38 (2H, brs), 6,33-6,43 (2H, m), 6,93-6,99 (1H, m)

Ejemplo de referencia 32

- 25 **4-fluoro-N¹-isobutil-N¹-metilbenceno-1,2-diamina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,92 (3H, s), 0,94 (3H, s), 1,62-1,83 (1H, m), 2,54-2,60 (5H, m), 6,30-6,49 (2H, m), 6,82-6,93 (1H, m)

Ejemplo de referencia 33

- 30 **4-fluoro-N¹-isopropil-N¹-metilbenceno-1,2-diamina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,05 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,06-3,17 (1H, m), 4,16 (2H, brs), 6,34-6,45 (2H, m), 6,91-6,97 (1H, m)

- 35 **Ejemplo de referencia 34**

4-fluoro-N¹-metil-N¹-propilbenceno-1,2-diamina

- 40 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,86 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,41-1,56 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7,25 Hz), 4,18 (2H, brs), 6,35-6,44 (2H, m), 6,91-6,97 (1H, m)

Ejemplo de referencia 35

- 45 **N-[3-(2-amino-4-florofenoxi)propil]acetamida**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,95-2,05 (2H, m), 1,97 (3H, s), 3,42-3,50 (2H, m), 3,92 (2H, brs), 4,02 (2H, t, J=5,9 Hz), 5,83 (1H, brs), 6,32-6,47 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J=5,0 Hz, J=8,8 Hz)

- 50 **Ejemplo de referencia 36**

N-[3-(2-amino-4-florofenoxi)propil]metansulfonamida

- 55 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,02-2,11 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,33-3,40 (2H, m), 3,91 (2H, brs), 4,07 (2H, t, J=5,7 Hz), 4,76 (1H, brs), 6,32-6,46 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J=5,0 Hz, J=8,8Hz)

Ejemplo de referencia 37

- 60 **5-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)anilina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,01-2,12 (2H, m), 2,22-2,41 (2H, m), 3,87 (2H, brs), 4,01 (2H, t, J=6,0 Hz), 6,32-6,47 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J=5,0 Hz, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 38**1-[3-(2-amino-4-fluorofenoxi)propil]-1,3,3-trimetilurea**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,99-2,10 (2H, m), 2,78 (6H, s), 2,84 (3H, s), 3,37 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,94 (2H, brs), 3,97 (2H, t, J=6,1 Hz), 6,30-6,45 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 39**10 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)anilina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 3,43 (3H, s), 3,70-3,73 (2H, m), 3,99 (2H, brs), 4,07-4,10 (2H, m), 6,30-6,45 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,7 Hz)

15 Ejemplo de referencia 40**2-ciclopentiloxi-5-fluoroanilina**

20 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,56-1,66 (2H, m), 1,75-1,87 (6H, m), 3,85 (2H, brs), 4,69-4,72 (1H, m), 6,30-6,45 (2H, m), 6,66 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 41**25 2-ciclobutilmetoxi-5-fluoroanilina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,86-1,96 (4H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,74-2,80 (1H, m), 3,90 (2H, brs), 3,91 (2H, d, J=6,7 Hz), 6,31-6,45 (2H, m), 6,66 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 42**30 2-terc-butoxi-5-fluoroanilina**

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,37 (9H, s), 3,87 (2H, brs), 6,27-6,45 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J=5,6 Hz, J=8,8 Hz)

35 Ejemplo de referencia 43**5-fluoro-2-propilsulfanililina**

40 Se disolvió 4-fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno (6,7 g, 31,1 mmoles) en un disolvente mixto de etanol (40 ml) y agua (4 ml). Se añadió a la mezcla resultante cloruro de amonio (17 g, 0,32 moles), y se añadió poco a poco polvo de cinc (20 g, 0,31 moles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener así 5,8 g de 5-fluoro-2-propilsulfanililina aceitosa marrón (rendimiento: 93%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,96 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,49-1,64 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,51 (2H, brs), 6,35-6,47 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m)

Ejemplo de referencia 44**50 4,5-difluoro-2-propoxianilina**

Una solución en tolueno (20 ml) de benzofenona imina (2,38 g, 13,1 mmoles), tris(dibenciliden acetona)dipaladio (275 mg, 0,3 mmoles), 9,9-diimetil-4,5-bis (difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS) (347 mg, 0,6 mmoles) y carbonato de cesio (5,83 g, 17,9 mmoles) se añadió a una solución de tolueno (60 ml) de 1-bromo-4,5-difluoro-2-propoxibenceno (3,0 g, 11,9 mmoles). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 23 horas. Después de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con éter dietílico (60 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a la solución resultante, que se agitó durante 2 horas. Una solución acuosa de hidróxido sódico 5N (24 ml) se añadió a la mezcla de reacción para obtener un pH = 11, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 850 mg de 4,5-difluoro-2-propoxianilina aceitosa marrón oscuro (rendimiento: 38%).

65

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75-1,86 (2H, m), 3,71 (2H, brs), 3,88 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J=8,0 Hz, 11,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J=7,3 Hz, J=11,8 Hz)

Ejemplo de referencia 45

1-(2-amino-4-fluorobenzoi)l) pirrolidina

Una solución en DMF (4 ml) de pirrolidina (1,93 g, 27,1 mmoles), una solución en DMF (4 ml) de trietilamina (3,79 g, 37,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (3,11 g, 23,0 mmoles), y hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodilimida (WSC) (3,91 g, 20,4 mmoles) se añadieron a una solución en DMF (4 ml) de ácido 4-fluoroantranílico (2,0 g, 12,8 mmoles) en ese orden. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 1,65 g de 1-(2-amino-4-fluorobenzoi)l)pirrolidina aceitoso de color naranja (rendimiento: 62%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,75-2,00 (4H, m), 3,40-3,75 (4H, m), 4,85 (2H, brs), 6,33-6,40 (2H, m), 7,14-7,21 (1H, m)

Ejemplo de referencia 46

α-(hidroximetilen)-4-metoxifenil acetato de etilo

Se añadió hidruro sódico (60% en aceite) (467 mg, 11,7 mmoles) a una solución en benceno (10 ml) de 4-metoxifenil acetato de etilo (2,0 g, 10,3 mmoles), enfriando mientras con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla agitada se enfrió con hielo de nuevo, se añadió a ésta formiato de etilo (1,02 ml, 12,6 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Mientras se enfriaba con hielo, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y a continuación se añadió ácido clorhídrico 2 N (6 ml) para separar la mezcla de reacción en dos capas. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 1,97 g de α-(hidroximetilen)-4-metoxifenil acetato de etilo ligeramente aceitoso de color marrón rojizo (rendimiento: 86%). El compuesto resultante se sometió a la sustitución del nitrógeno, y se almacenó en un congelador.

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,28 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,16-7,26 (3H, m), 12,02 (1H, d, J=12,5 Hz)

Los compuestos de los ejemplos de referencia 47 a 57 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo de referencia 46 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 47

2,4-dimetoxi-α-(hidroximetilen)fenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,43-6,49 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J=12,6 Hz), 11,89 (1H, d, J=12,6 Hz)

Ejemplo de referencia 48

2,4-dicloro-α-(hidroximetilen)fenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,15 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,22 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,11-7,26 (3H, m), 7,40-7,43 (1H, m), 12,00 (1H, d, J=12,2 Hz)

Ejemplo de referencia 49

α-(hidroximetilen)-2-metoxifenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,86-7,68 (5H, m), 11,91 (1H, d, J=12,3 Hz)

Ejemplo de referencia 50

α-(hidroximetilen)-2-isopropoxi-4-metoxifenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,20-1,31 (9H, m), 3,80 (3H, s), 4,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,43-4,47 (1H, m), 6,42-6,46 (2H, m),

6,90-7,12 (2H, m), 11,85 (1H, d, J=12,6 Hz)

Ejemplo de referencia 51

5 α -(hidroximetilen)-4-metoxi-2-metilfenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,20 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,19 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,22 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,54-6,75 (2H, m), 7,02-7,26 (2H, m), 11,94 (1H, d, J=12,7 Hz)

10 Ejemplo de referencia 52

2-fluoro- α -(hidroximetilen)-4-metoxifenil acetato de etilo

15 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,21 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,61-6,69 (2H, m), 7,03-7,26 (2H, m), 12,05 (1H, d, J=12,3 Hz)

Ejemplo de referencia 53

20 4-etoxi- α -(hidroximetilen)-2-metoxifenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,19-1,45 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,00-4,26 (4H, m), 6,42-6,48 (2H, m), 6,97-7,26 (2H, m), 11,86 (1H, d, J=12,3 Hz)

Ejemplo de referencia 54

25 α -(hidroximetilen)-4-isopropoxi-2-metoxifenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,20-1,31 (9H, m), 3,75 (3H, s), 4,16 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,43-4,47 (1H, m), 6,43-6,48 (2H, m), 6,99-7,22 (2H, m), 11,87 (1H, d, J=12,3 Hz)

30 Ejemplo de referencia 55

4-ciclopropilmetoxi- α -(hidroximetilen)-fenil acetato de etilo

35 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,35-0,37 (4H, m), 1,24 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,81-3,83 (2H, m), 4,25 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,16-7,27 (3H, m), 12,02 (1H, d, J=12,5 Hz)

Ejemplo de referencia 56

40 α -(hidroximetilen)-4-metilsulfanilfenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,47 (3H, s), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,16-7,26 (3H, m), 11,99 (1H, d, J=12,3 Hz)

45 Ejemplo de referencia 57

4-etoxi- α -(hidroximetilen)fenil acetato de etilo

50 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,23-1,47 (6H, m), 4,00-4,32 (4H, m), 6,85-6,88 (2H, m), 7,15-7,27 (3H, m), 12,00 (1H, d, J=12,5 Hz)

Ejemplo de referencia 58

55 4-metoxi- α -propionilfenil acetato de etilo

Se añadieron L-prolina (980 mg, 8,52 mmoles), yoduro de cobre (I) (810 mg, 4,26 mmoles) y carbonato de cesio (27,7 g, 85,2 mmoles) a una solución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (40 ml) de propionil acetato de etilo (3,8 g, 26,3 mmoles) y 4-yodoanisol (5,0 g, 21,3 mmoles) en ese orden. La mezcla se agita bajo atmósfera de nitrógeno entre 40 y 45°C durante 27 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron agua y solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 19:1 → 8:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 2,97 g de 4-metoxi- α -propionilfenil acetato de etilo aceitoso amarillo (rendimiento: 56%).

65

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,01-1,11 (3H, m), 1,18-1,31 (3H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 3,80 and 3,82 (3H, s), 4,15-4,24 (2H, m), 4,65 (0,6H, s), 6,84-7,28 (4H, m), 13,13 (0,4H, s)

El compuesto del ejemplo de referencia 59 se preparó de la misma manera que el ejemplo de referencia 58 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 59

α-acetil-4-metoxifenil acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,16-1,29 (3H, m), 1,85 (1,4H, s), 2,17 (1,6H, s), 3,80 and 3,82 (1,4 and 1,6H, s), 4,13-4,25 (2H, m), 4,62 (0,6H, s), 6,85-7,28 (4H, m), 13,09 (0,4H, s)

Ejemplo de referencia 60

5-[(5-fluoro-2-propoxifenilamino)metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

Se añadió ácido de Meldrum (5,29 g, 36,7 mmoles) a ortoformiato de metilo (31 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas calentando mientras a reflujo. La mezcla resultante se enfrió a 50°C, y se añadieron a ésta 5-fluoro-2-propoxianilina (4,28 g, 25,3 mmoles) y ortoformiato de metilo (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas durante el calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción resultante se enfrió a continuación a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en metanol para obtener así 7,61 g de 5-[(5-fluoro-2-propoxifenilamino)metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona marrón pálido en polvo (rendimiento: 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,12 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75 (6H, s), 1,85-1,98 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 8,60 (1H, d, J=14,6 Hz), 11,68 (1H, d, J=14,8 Hz)

El compuesto del ejemplo de referencia 61 se preparó de la misma manera que el ejemplo de referencia 60 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 61

5-[(2-ciclopropilmetoxi-5-fluorofenilamino)metilen]-2,2-dimetil-[1,3] dioxano-4,6-diona

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,39-0,43 (2H, m), 0,65-0,73 (2H, m), 1,31-1,37 (1H, m), 1,75 (6H, s), 3,92 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 8,60 (1H, d, J=14,5 Hz), 11,69 (1H, d, J=14,3 Hz)

Ejemplo de referencia 62

5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se añadió 5-[(5-fluoro-2-propoxifenilamino)metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (7,6 g, 23,5 mmoles) a éter difenílico (15 ml), y la mezcla se calentó utilizando una manta calorífuga, y a continuación se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y n-hexano (10 ml). La mezcla resultante se agitó y la materia insoluble resultante se recogió por filtración. El filtrado se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo, n-hexano, para obtener así 3,15 g de 5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona de color marrón oscuro en polvo (rendimiento: 61%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,97 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,87 (1H, dd, J=8,8 Hz, 11,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J=4,0 Hz, J=8,8 Hz), 7,70 (1H, t, J=7,2 Hz), 11,07 (1H, brs)

El compuesto del ejemplo de referencia 63 siguiente se preparó de la misma manera que el ejemplo de referencia 62 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 63

8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,34-0,40 (2H, m), 0,55-0,61 (2H, m), 1,27-1,33 (1H, m), 3,98 (2H, d, J=7,0 Hz), 5,97 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=11,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J=4,0 Hz, J=8,8 Hz), 7,71 (1H, t, J=7,4 Hz), 11,10 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 64

5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona

Se añadió Amberlyst 15 (1,0 g, un producto de Sigma Aldrich Inc.) a una solución de benceno (200 ml) de 5-fluoro-2-propoxianilina (10 g, 59 mmoles) y acetoacetato de etilo (7,7 g, 59 mmol). La mezcla se agitó calentando mientras a reflujo durante 6 horas y utilizando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la resina se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter difenílico (20 ml) a los residuos. La mezcla se calentó utilizando una manta calorífuga y se agitó a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la materia insoluble obtenida mediante la adición de n-hexano-acetato de etilo (2:1) se recogió por filtración. La sustancia remanente en el filtro es lavada con n-hexano-acetato de etilo (2:1), y secada para obtener así 6,0 g de 5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona de color amarillo pálido en polvo (rendimiento: 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,97 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 2,34 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,84 (1H, s), 6,79-6,88 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 10,58 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 65

5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se puso en suspensión 5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona (1,0 g, 4,52 mmoles) en DMF (11 ml), y se añadieron a la suspensión carbonato potásico (0,7 g, 5,06 mmoles) y yoduro potásico (1,27 g, 5,00 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa (45 ml) de tiosulfato sódico (3,94 g, 25 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción resultante y se agitó, recogiendo de este modo la materia insoluble por filtración. Se separó el filtrado, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo y la materia insoluble recogida se combinaron, y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 40:1). El producto purificado se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 1,25 g de 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo de color marrón oscuro pálido (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,97 (1H, dd, J=8,8 Hz, J= 11,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,0 Hz, J=8,8 Hz), 8,19 (1H, s), 11,44 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos de referencia 66 y 67 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo de referencia 65 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 66

5-fluoro-3-yodo-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 0,97 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,88 (2H, m), 2,70 (3H, s), 6,92-7,00 (1H, m), 7,17-7,22 (1H, m)

Ejemplo de referencia 67

8-propoximetoxi-5-fluoro-3-yodo-2-metil-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,36-0,40 (2H, m), 0,56-0,63 (2H, m), 1,28-1,31 (1H, m), 3,99 (2H, d, J=7,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=11,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,0 Hz, J=8,8 Hz), 8,19 (1H, s), 11,48 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 68

8-ciclopropilmetoxi-1-etil-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolin-4-ona

Se añadió carbonato de potasio (450 mg, 3,26 mmoles) a una solución en DMF (5 ml) de 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolina-4-ona (910 mg, 2,53 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a ésta yoduro de etilo (0,31 ml, 3,87 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente la mezcla de reacción, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 40:1 → 15:1). El producto purificado se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 750 mg de 8-ciclopropilmetoxi-1-etil-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolin-4-ona de color marrón oscuro pálido en polvo (rendimiento: 77%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,34-0,38 (2H, m), 0,57-0,64 (2H, m), 1,26-1,36 (4H, m), 3,93 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,56 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,9 Hz, J= 11,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J=4,6 Hz) J= 9,0 Hz), 8,45 (1H, s)

Ejemplo de referencia 69

2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida

Una solución en diclorometano (60 ml) de 5-fluoro-2-propoxianilina (10,0 g, 59,1 mmoles) se enfrió con hielo, y se añadió a la misma trietilamina (16,5 ml). A continuación, se añadió anhídrido trifluoroacético (14,8 g, 70,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto seco resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10: 1). El producto purificado se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 15,83 g de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida blanco en polvo (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,79-1,93 (2H, m), 3,98 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 8,10-8,12 (1H, m), 8,64 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 70

Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino)buta-2-enoico

Se añadió carboetoximetileno trifenilfosforano (41,52 g, 119,2 mmoles) a una solución de tolueno (100 ml) de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida (15,83 g, 59,1 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno calentando mientras a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10: 1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 19,7 g de éster etílico amarillo aceitoso de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino)buta-2-enoico (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,28 (3H, t, 7,0 Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 3,85 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,0 Hz), 5,41 (1H, s), 6,77-6,97 (3H, m), 9,77 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 71

5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolina-4-ona

Se añadió éter difenílico (15 ml) a éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino)buta-2-enoico (19,7 g, 59,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas durante el calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió n-hexano, y el precipitado se recogió por filtración. La sustancia remanente en el filtro se lavó con n-hexano y se secó para obtener así 16,2 g de 5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolina-4-ona blanco en polvo (rendimiento: 94%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,18-7,32 (3H, m), 12,26 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 72

5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Se añadieron carbonato de potasio (3,73 g, 27 mmoles) y yoduro (6,85 g, 27 mmoles) a una solución de DMF (20 ml) de 5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona (6,0 g, 20,7 mmol) en ese orden, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Una solución acuosa saturada de sulfato sódico (20 ml) y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El filtrado se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado seco se concentró a presión reducida. El residuo y la sustancia recogida antes de la filtración se combinaron, y se disolvieron en etanol, y se concentraron a continuación. El residuo se recristalizó en disolvente mixto acetato de etilo-n-hexano, para obtener así 4,7 g de 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona en polvo blanco (rendimiento: 55%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,96 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 3,95 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,64-6,85 (2H, m), 12,02 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 73

1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona

Se añadieron carbonato potásico (6,55 g, 47,4 mmoles), bromuro de ciclopentilo (8,25 g, 55,3 mmoles) y DMF (5 ml) a una solución en DMF (10 ml) de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (8,5 g, 39,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4,5 horas. Se añadieron carbonato potásico (3,0 g, 21,7 mmoles) y bromuro de ciclopentilo (2,0 g, 13,4 mmoles) a la mezcla resultante, y se agitó a 60°C durante 9 horas. Después de la mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 11,3 g de 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona aceitosa amarilla pálida (rendimiento: 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,68-1,95 (8H, m), 2,58 (3H, s), 4,83-4,87 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J=2,6 Hz, 8,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=2,6 Hz)

Ejemplo de referencia 74

1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona oxima

Se disolvió 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona (5,0 g, 17,65 mmoles) en una mezcla disolvente de cloroformo (18 ml) y metanol (70 ml). Se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (1,88 g, 27,0 mmoles) y piridina (4,36 ml, 54,1 mmoles) a la solución resultante, y la mezcla se agitó durante 6 horas calentando mientras a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 2N (13,9 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano y se secó para obtener así 4,6 g de oxima de 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona blanca en polvo (rendimiento: 87%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,65-1,90 (8H, m), 2,17 (3H, s), 4,72-4,76 (1H, m), 6,76 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 7,99 (1H, brs)

Ejemplo de referencia 75

N-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)acetamida

La oxima de 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona (4,56 g, 15,3 mmoles) se puso en suspensión en acetonitrilo (100 ml). Se añadió a ésta cloruro de indio (III) (507 mg, 2,29 mmoles), y el resultado se calentó a reflujo durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 8:1 → 4:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 3,41 g de aceite de color amarillo pálido N-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)acetamida (rendimiento: 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,67-1,94 (8H, m), 2,18 (3H, s), 4,75-4,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,7 Hz), 7,67 (1H, brs), 8,55 (1H, d, J=2,3 Hz)

Ejemplo de referencia 76

5-bromo-2-ciclopentiloxianilina

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,8 ml) a una solución en etanol (100 ml) de N-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)acetamida (3,4 g, 11,4 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas, calentando mientras a reflujo. Una la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución de hidróxido sódico 5 N (14,2 ml) para obtener un pH de 11. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para obtener así 2,97 g de 5-bromo-2-ciclopentiloxianilina aceitosa de color amarillo pálido (rendimiento: 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,62-1,89 (8H, m), 3,80 (2H, brs), 4,71-4,75 (1H, m), 6,61 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,75-6,81 (2H, m)

Ejemplo 1

5-fluoro-3-furan-3-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se puso en suspensión 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (780 mg, 2,24 mmoles) en una mezcla de disolventes de tolueno (10 ml) y metanol (1,6 ml), y ácido furan-3-bórico (752 mg), tetrakis trifenilfosfina paladio (130 mg, 0,11 mmoles), y se añadió a ésta una solución acuosa (2,25 ml) de carbonato sódico 2N en ese orden. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 20 horas. Una vez la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se

concentró a presión reducida, el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 60:1 → 50:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y se recrystalizó en etanol para obtener así 180 mg de 5-fluoro-3-furan-3-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo amarillo pálido (rendimiento: 58%). Punto de fusión 214-215°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, J=7,3 Hz), 1,78-1,87 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J=3,8 Hz, J= 8,8 Hz), 7,67 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,51 (1H, s), 11,50 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos 2 a 5 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 1 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 2

5-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo gris (etanol)
Punto de fusión 194-195°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,79-1,87 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,7 Hz, J= 12,1 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J=2,0 Hz, J=13,5 Hz), 7,87 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 3

5-fluoro-8-propoxi-3-tiofen-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (etanol)
Punto de fusión 208-210°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75-1,89 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=12,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J=3,9 Hz, J= 8,8 Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,19-8,21 (1H, m), 11,42 (1H, brs)

Ejemplo 4

3-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (etanol)
Punto de fusión 217-218°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,8 Hz, J= 12,0 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J=2,1 Hz, J= 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,87 (1H, s), 11,45 (1H, brs)

Ejemplo 5

5-fluoro-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo gris pálido (etanol)
Punto de fusión 212-214°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,79-1,87 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J=8,8 Hz, J= 12,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J=3,9 Hz, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,91 (1H, s), 11,45 (1H, brs)

Ejemplo 6

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se añadió Amberlyst 15 (1,0 g, un producto de Sigma Aldrich Corp.) a una solución en benceno (150 ml) de 5-fluoro-2-propoxianilina (16,25 g, 96,0 mmoles) y α-(hidroximetil)-4-metoxifenil acetato de etilo (21,34 g, 96,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas utilizando mientras una trampa Dean-Stark y agitándose. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la resina se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter difenílico (40 ml) al residuo, y la mezcla se calentó utilizando una manta calorífuga y se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 30:1 → 20:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en etanol para obtener así 5,28 g de 5-fluoro-3-

(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona de polvo de color amarillo pálido (rendimiento: 17%).

Punto de fusión 196-197°C

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,83-6,96 (3H, m), 7,11 (1H, dd, J=3,9 Hz, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,81 (1H, s), 11,50 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos 7 a 46 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 6 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

10

Ejemplo 7

5-fluoro-3-(2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 15 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 193-195°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,05 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,82-1,97 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,77-7,02 (4H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,83 (1H, brs)

20

Ejemplo 8

3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 25 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 116-118°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,07 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,84-1,98 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=7,5 Hz), 6,54-6,58 (2H, m), 6,77-6,92 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,79 (1H, brs)

30

Ejemplo 9

5-fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

- 35 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 193-194°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,39 (6H, d, J=5,0 Hz), 3,79 (3H, s), 4,58 (1H, q, J=5,0 Hz), 6,79-6,92 (4H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 8,80 (1H, brs)

40

Ejemplo 10

3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 45 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 256-259°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,79-1,87 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,88-6,98 (1H, m), 6,96-7,72 (1H, m), 7,37-7,47 (2H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 7,75-7,77 (1H, m), 11,42 (1H, brs)

50

Ejemplo 11

8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

- 55 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 155-156°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,46 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,81 (3H, s), 4,14 (2H, q, J=7,5 Hz), 6,77-6,94 (4H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,71-7,73 (1H, m), 9,02 (1H, brs)

60

Ejemplo 12

3-(2,4-dimetoxifenil)-8-etoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

- 65 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 154-155°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,44 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,12 (2H, q, J= 7,5 Hz), 6,50-6,53 (2H, m), 6,54-6,89 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,97 (1H, brs)

5 Ejemplo 13

3-(2,4-diclorofenil)-8-etoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

10 Punto de fusión 236-237°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,40 (3H, t, J=7,5 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,5 Hz), 6,88-7,00 (1H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,64-7,65 (1H, m), 7,74-7,75 (1H, m), 11,40 (1H, brs)

15 Ejemplo 14

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-morfolin-4-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

20 Punto de fusión 249-251°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 2,75-3,22 (4H, m), 3,65-4,15 (4H, m), 6,85-6,93 (3H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 10,02 (1H, brs)

25 Ejemplo 15

5-fluoro-3-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

30 Punto de fusión 204-206°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,09 (3H, t, J=6,3 Hz), 1,23 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,87-2,01 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,34-4,50 (1H, m), 6,55-6,60 (2H, m), 6,78-6,93 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,80 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,73 (1H, brs)

35

Ejemplo 16

5-fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

40 Punto de fusión 197-199°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,06 (3H, t, J=6,3 Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,70-6,94 (4H, m), 7,07 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,54 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,80 (1H, brs)

45

Ejemplo 17

5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

50 Punto de fusión 230-232°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,05 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=7,5 Hz), 6,64-6,93 (4H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 8,86 (1H, brs)

55

Ejemplo 18

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-pirrolidin-1-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)

60 Punto de fusión 100-105°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,90-2,08 (4H, m), 3,01-3,20 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,81-6,94 (3H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,74-7,76 (1H, m), 9,41 (1H, brs)

65

Ejemplo 19**3-(4-etoxi-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

5 Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 118-120°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,06 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,83-1,98 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,00-4,14 (4H, m), 6,51-6,55 (2H, m), 6,76-6,91 (2H, m), 7,38 (1H, d, J=6,2 Hz), 7,72 (1H, d, J=6,2 Hz), 8,65 (1H, brs)

Ejemplo 20**5-fluoro-3-(4-isopropoxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

15 Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 113-115°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,04 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,33 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,80-1,95 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,50-4,71 (1H, m), 6,49-6,53 (2H, m), 6,78-6,86 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,42-7,74 (1H, m), 8,82 (1H, brs)

Ejemplo 21**5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

25 Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 198-200°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J=6,5 Hz, J= 12,3 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,81 (1H, s), 11,50 (1H, brs)

Ejemplo 22**8-bromo-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

35 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 134-135°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,78 (3H, s), 6,94-7,02 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=6,3 Hz), 7,84 (1H, s), 7,89-8,00 (1H, m), 11,20 (1H, brs)

Ejemplo 23**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(pirrolidin-1-carboxil)-1H-quinolin-4-ona**

45 Polvo naranja (acetato de etilo)
Punto de fusión 236-237°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,77-1,91 (4H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,76 (3H, s), 6,94 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,3 Hz, J=11,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J=5,1 Hz, J=8,3 Hz), 7,88 (1H, s), 11,26 (1H, s)

Ejemplo 24**8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

55 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo-etanol)
Punto de fusión 190-191°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,33-0,39 (2H, m), 0,55-0,62 (2H, m), 1,26-1,34 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,99 (2H, d, J=7,0 Hz), 6,83-6,95 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J=3,8 Hz, J= 8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,82 (1H, s), 11,34 (1H, brs)

Ejemplo 25**8-(N-ciclohexil-N-metilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

5 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 224-225°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00-1,24 (5H, m), 1,53-1,99 (5H, m), 2,65 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,92-6,99 (3H, m), 7,50-7,57 (3H, s), 7,87 (1H, s), 10,93 (1H, brs)

Ejemplo 26**N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]propil}acetamida**

15 Polvo marrón pálido (etanol)
Punto de fusión 229-231°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,80 (3H, s), 1,91-1,96 (2H, m), 3,24-3,31 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,84-7,13 (4H, m), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (1H, brs), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 27**N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]propil}metansulfonamida**

25 Polvo marrón pálido (etanol)
Punto de fusión 120-121°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,96-2,06 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,10-3,30 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,18 (2H, t, J=5,9 Hz), 6,85-6,95 (3H, m), 7,00-7,16 (2H, m), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,82 (1H, s), 11,34 (1H, brs)

Ejemplo 28**5-fluoro-8-(N-isobutil-N-metilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

35 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 144-145°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,86 (3H, s), 0,91 (3H, s), 1,61-1,67 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,80 (2H, d, J=6,75 Hz), 3,79 (3H, s), 6,91-6,99 (3H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 7,88 (1H, s), 11,02 (1H, brs)

Ejemplo 29**5-fluoro-8-(N-isopropil-N-metilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

45 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 267-269°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,04 (3H, s), 1,06 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,10-3,18 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,47-7,55 (3H, m), 7,85 (1H, s), 10,94 (1H, brs)

Ejemplo 30**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona**

55 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 145-146°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,79 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,31-1,45 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,85 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (3H, s), 6,89-6,97 (3H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 7,82 (1H, s), 11,07 (1H, brs)

Ejemplo 31**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona**

65 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 171-172°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,99-2,08 (2H, m), 2,48-2,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=5,9 Hz), 6,84-6,94 (3H, m), 7,11 (1H, dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,82 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

5 Ejemplo 32

1-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]propil}-1,3,3-trimetil urea

Sólido marrón pálido (éter dietílico)

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 2,00-2,05 (2H, m), 2,63 (6H, s), 2,74 (3H, s), 3,20-3,40 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=6,0 Hz), 6,85-6,96 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J=3,9 Hz, J=8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,81 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

15 Ejemplo 33

3-(4-etoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 203-205°C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,76-1,91 (2H, m), 3,99-4,13 (4H, m), 6,84-6,94 (3H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,50 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,79 (1H, s), 11,25 (1H, brs)

25 Ejemplo 34

Hidrocloreto de 5-fluoro-8-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 100-101°C

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 2,78(3H, s), 3,08 (2H, t, J=5,3 Hz), 3,33 (3H, s), 3,49(2H, t, J=5,3 Hz), 3,81 (3H, s), 6,94-7,02 (3H, m), 7,50-7,62 (3H, m), 8,00 (1H, s), 11,16 (1H, brs)

35 Ejemplo 35

3-(4-ciclopropilmetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 162-163°C

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,30-0,35 (2H, m), 0,54-0,58 (2H, m), 1,01 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,10-1,30 (1H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=7,0 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,84-6,93 (3H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,50 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,79 (1H, s), 11,25 (1H, brs)

45 Ejemplo 36

5-fluoro-8-(2-metoxietoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

50 Punto de fusión 142-144°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,31 (3H, s), 3,70-3,80 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 6,84-6,94 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J=3,6 Hz, J=8,7 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,82 (1H, s), 11,10 (1H, brs)

55 Ejemplo 37

8-ciclopentiloxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

60 Punto de fusión 213-215°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,50-1,70 (2H, m), 1,71-2,00 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,92-4,95 (1H, m), 6,83-6,95 (3H, m), 7,09 (1H, dd, J=3,9 Hz, J= 8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,80 (1H, s), 11,20 (1H, brs)

Ejemplo 38**5-fluoro-3-(4-metilsulfanilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

5 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 198-199°C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1,07 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,85-2,04 (2H, m), 2,50 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,80-6,94 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,81 (1H, brs)

Ejemplo 39**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-1H-quinolin-4-ona**

15 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 108-110°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,67-1,75 (1H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 3,65-3,83 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,10 (2H, d, J=4,6 Hz), 4,25-4,29 (1H, m), 6,84-6,95 (3H, m), 7,17 (1H, dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,82 (1H, s), 11,20 (1H, brs)

Ejemplo 40**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propilsulfanil-1H-quinolin-4-ona**

25 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 173-174°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,90 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,40-1,52 (2H, m), 2,79 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,77 (3H, s), 6,93-7,04 (3H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,79-7,87 (2H, m), 11,24 (1H, brs)

Ejemplo 41**8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

35 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 193-194°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,79-1,93 (4H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,76-2,81 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, d, J=6,8 Hz), 6,83-6,93 (3H, m), 7,11 (1H, dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,82 (1H, s), 11,20 (1H, brs)

Ejemplo 42**8-terc-butoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

45 Polvo marrón pálido (acetato de etilo-éter dietílico)
Punto de fusión 206-208°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,40 (9H, s), 3,76 (3H, s), 6,84-6,96 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J=4,3 Hz, J=8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,82 (1H, s), 10,95 (1H, brs)

Ejemplo 43**5-fluoro-8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

55 Polvo marrón oscuro pálido (acetato de etilo)

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,76 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,87-6,95 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (1H, s), 11,50 (1H, brs)

Ejemplo 44**5-fluoro-8-metoximetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

65 Polvo marrón oscuro pálido (diclorometano-metanol)

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 3,44 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,76-6,87 (3H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,52 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,69 (1H, s), 9,68 (1H, brs)

Ejemplo 45

8-(3-benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Sólido amorfo marrón oscuro

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 2,08-2,13 (2H, m), 3,68 (2H, t, J=6,2Hz), 3,77 (3H, s), 4,22 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,48 (2H, s), 6,84-6,97 (3H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,21-7,29 (5H, m), 7,55 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (1H, s), 11,25 (1H, brs)

Ejemplo 46

8-(2-benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Sólido amorfo marrón oscuro

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,32 (3H, d, J=6,2Hz), 3,76 (3H, s), 3,98-4,24 (3H, m), 4,54-4,69 (2H, m), 6,84-6,96 (3H, m), 7,16-7,30 (6H, m), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,78 (1H, s), 11,19 (1H, brs)

Ejemplo 47

8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-quinolina-4-ona

Se añadió Amberlyst 15 (350 mg, producto de Sigma Aldrich Corp.) a una solución en benceno (40 ml) de 2-ciclopropilmetoxi-5-fluoroanilina (760 mg, 4,2 mmoles) y α-acetil-4-metoxifenil acetato de etilo (1,0 g, 4,2 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas utilizando mientras una trampa Dean-Stark y agitando. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la resina se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó éter difenílico (2,2 ml) a los residuos, y la mezcla se calentó utilizando una manta calorífuga y luego se agitó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 → 60:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener así 120 mg de 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-quinolina-4-ona en polvo de color amarillo pálido (rendimiento: 8%).

Punto de fusión 167-169°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,35-0,39 (2H, m), 0,54-0,61 (2H, m), 1,31-1,37 (1H, m), 2,23 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,02 (2H, d, J=7,0 Hz), 6,80-6,94 (3H, m), 7,08-7,18 (3H, m), 10,62 (1H, brs)

El compuesto del ejemplo 48 siguiente se preparó de la misma manera que el ejemplo 47 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 48

2-etil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)

Punto de fusión 169-171 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,98-1,05 (6H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,77 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,81-6,95 (3H, m), 7,05-7,17 (3H, m), 10,40 (1H, brs)

Ejemplo 49

5-fluoro-8-propoxi-3-piridina-3-il-1H-quinolina-4-ona

Se puso en suspensión 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (600 mg, 1,73 mmoles) en 1,2 dimetoxietano (12 ml). Se añadieron ácido 3-piridin bórico (752 mg), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio (II)-diclorometano (PdCl₂(DPPF)) (76 mg, 0,093 mmoles), y solución acuosa 2N de carbonato sódico (2,54 ml) a la suspensión resultante en ese orden. La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 15:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y, a continuación se recrystalizó en etanol para obtener así 185 mg de 5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-3-

il-1H-quinolin-4-ona en polvo de color marrón pálido (rendimiento: 36%).

Punto de fusión 234-236°C

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,86 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=12,0 Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,01-8,05 (1H, m), 8,44-8,46 (1H, m), 8,77 (1H, d, J=2,1 Hz), 11,55 (1H, brs)

10 Los compuestos de los ejemplos 50 a 66 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 49 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 50

3-(4-etoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

15 Polvo de color amarillo pálido (etanol)
Punto de fusión 176-177°C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,33 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,75-1,89 (2H, m), 4,05-4,14 (4H, m), 6,90 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=12,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 7,87 (1H, s), 11,45 (1H, s)

Ejemplo 51

5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona

25 Polvo de color marrón pálido (etanol)
Punto de fusión 259-261°C

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,96 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=12,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J=6,1 Hz), 8,06 (1H, s), 8,52 (2H, d, J=6,1 Hz), 11,50 (1H, brs)

Ejemplo 52

5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

35 Polvo de color marrón pálido (etanol)
Punto de fusión 228-230°C

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,85 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=12,1 Hz), 6,97-7,02 (4H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,34-7,63 (4H, m), 7,88 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 53

3-(4-etilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

45 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 153-154°C

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 2,59 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=12,1 Hz), 7,10-7,21 (3H, m), 7,50 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,83 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 54

3-(4-acetilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

55 Polvo de color rojo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión de 180-181°C

60 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,95 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,71-1,83 (2H, m), 2,51 (3H, m), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,84-6,91 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,87-7,90 (3H, m), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 55**4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il) benzoato de metilo**

5 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 201-202°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,90-6,99 (1H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,80 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,94-7,98 (3H, m), 11,48 (1H, brs)

Ejemplo 56**5-fluoro-8-propoxi-3-[4-(1-pirrolidin-1-carbonilo)fenil]-1H-quinolin-4-ona**

15 Rojo pálido polvo (acetato de etilo)
Punto de fusión 236-237°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,79-1,89 (6H, m), 3,43-3,49 (4H, m), 4,08 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,89-6,97 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,51 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,90 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 57**4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida**

25 Polvo pálido marrón (acetato de etilo)
Punto de fusión 235-237°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 2,97 (6H, s), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,39 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,90 (1H, s), 11,41 (1H, brs)

Ejemplo 58**5-fluoro-3-furan-2-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

35 Polvo marrón pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 210-212°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,90 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,54-6,56 (1H, m), 6,90-6,99 (1H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,64-7,65 (1H, m), 8,20 (1H, s), 11,47 (1H, brs)

Ejemplo 59**5-fluoro-8-propoxi-3-tiofeno-2-il-1H-quinolin-4-ona**

45 Polvo de color rojo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 211-213°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,78-1,90 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,92-7,20 (3H, m), 7,41-7,59 (2H, m), 8,34 (1H, s), 11,63 (1H, brs)

Ejemplo 60**3-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)tiofen-2-carbaldehído**

55 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 190-191°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 4,08 (3H, t, J=6,5 Hz), 6,92-7,00 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,98 (1H, s), 8,04-8,06 (1H, m), 9,73 (1H, s), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 61**3-(4-dimetilaminofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

65 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 206-207°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 2,90 (6H, s), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,71 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,82-6,90 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 11,18 (1H, brs)

5 Ejemplo 62

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color rojo pálido (acetato de etilo)

10 Punto de fusión 217-218°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,78-1,88 (2H, m), 3,76 (6H, s), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,85-6,97 (2H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,82 (1H, s), 11,28 (1H, brs)

15 Ejemplo 63

5-fluoro-3-(6-metoxipirin-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

20 Punto de fusión 215-216°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,81-6,96 (2H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,77-7,99 (2H, m), 8,35 (1H, s), 11,39 (1H, brs)

25 Ejemplo 64

3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Rojo pálido polvo (acetato de etilo)

30 Punto de fusión 198-199°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,76-1,90 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,39 (1H, d, J=7,1 Hz), 6,86-6,94 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,68 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,81 (1H, s), 11,23 (1H, brs)

35 Ejemplo 65

3-(2,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color rojo pálido (acetato de etilo)

40 Punto de fusión 156-157°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,87-6,91 (4H, m), 6,94-6,95 (1H, m), 7,73 (1H, s), 11,18 (1H, brs)

45 Ejemplo 66

8-ciclopropilmetoxi-1-etil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón (acetato de etilo, n-hexano)

50 Punto de fusión 150-152°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,34-0,38 (2H, m), 0,57-0,64 (2H, m), 1,27-1,39 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,92 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,60 (2H, q, J=6,8 Hz), 6,91-6,99 (3H, m), 7,17 (1H, dd, J=4,5 Hz, J=8,9 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,98 (1H, s)

55 Ejemplo 67

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

60 Se añadieron 5-fluoro-3-yodo-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (400 mg, 1,11 mmoles), ácido 4-metoxifenil bórico (504 mg, 3,3 mmoles), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno dicloro paladio (II)-diclorometano (PdCl₂(DPPF)) (100 mg, 0,12 mmoles) y solución acuosa 2 N de carbonato sódico (1 ml) a 1,2-dimetoxietano (3 ml), y la mezcla se calentó a 170°C durante 10 minutos (reactor de microondas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se llevó a cabo la filtración con Celite. El filtrado se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La
65 capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 40:1). El

producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener así 230 mg de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo blanco (rendimiento: 61%).

Punto de fusión 211-212°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,98 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,79-1,90 (2H, m), 2,23 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,07-7,09 (2H, m), 7,72-7,73 (1H, m), 7,83 (1H, s), 10,50 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos 68 a 85 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 67 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 68

5-fluoro-2-metil-8-propoxi-3-piridina-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 190-192°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,77-1,89 (2H, m), 2,27 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,85-6,93 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 8,40-8,50 (2H, m), 10,70 (1H, brs)

Ejemplo 69

5-fluoro-2-metil-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 265-266°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 2,28 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,86-6,94 (1H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,25 (2H, d, J=6,0 Hz), 8,55 (2H, d, J=6,0 Hz), 10,72 (1H, brs)

Ejemplo 70

5-fluoro-2-metil-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 167-168°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 2,25 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,83-6,92 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,31-7,38 (4H, m), 10,64 (1H, brs)

Ejemplo 71

3-(4-etilfenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 221-222°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,58 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,08-7,22 (5H, m), 10,53 (1H, brs)

Ejemplo 72

5-fluoro-2-metil-8-propoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 233-234°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,98 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,89 (2H, m), 2,46 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,86-7,20 (4H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 10,70 (1H, brs)

Ejemplo 73

3-(4-dimetilaminofenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 255-257°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,91 (6H, s), 4,11 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,72 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,80-6,89 (1H, m), 7,00 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 10,45 (1H, brs)

Ejemplo 74

5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 196-197°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,80-1,91 (2H, m), 2,25 (3H, s), 4,12 (2H, t, 6,8 Hz), 6,84-6,92 (1H, m), 7,15-7,29 (5H, m), 10,06 (1H, brs)

Ejemplo 75

3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color marrón pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 100-101°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,11 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,51-6,59 (2H, m), 6,80-6,94 (2H, m), 7,11-7,17 (1H, m), 10,47 (1H, brs)

Ejemplo 76

5-fluoro-3-furan-2-il-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color marrón pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 203-204°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,78-1,89 (2H, m), 2,47 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,52-6,54 (1H, m), 6,67-6,69 (1H, m), 6,86-6,95 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,67-7,68 (1H, m), 10,66 (1H, m)

Ejemplo 77

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (n-hexano-acetato de etilo)
Punto de fusión 170-171°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,15-7,25 (4H, m), 10,11 (1H, brs)

Ejemplo 78

5-fluoro-3-furan-2-il-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo claro (n-hexano-acetato de etilo)
Punto de fusión 134-136°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 4,11 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,59-6,65 (2H, m), 7,21-7,33 (2H, m), 7,81 (1H, m), 10,08 (1H, brs)

Ejemplo 79

3-(4-dimetilaminofenil)-5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (n-hexano-acetato de etilo)
Punto de fusión 176-177°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,76-1,91 (2H, m), 2,94 (6H, s), 4,11 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,75 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,03 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 10,00 (1H, brs)

Ejemplo 80**3-(4-etilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona**

5 Polvo blanco (acetato de n-hexano-etil)
Punto de fusión 187-188°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 2,62-2,71 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,12 (2H, t, J=6,6 Hz), 7,13-7,29 (6H, m), 10,23 (1H, brs)

Ejemplo 81**5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona**

15 Polvo marrón (n-hexano-acetato de etilo)
Punto de fusión 154-155°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,81-1,89 (2H, m), 4,13 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,10-7,31 (4H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 8,08 (1H, s), 10,24 (1H, brs)

Ejemplo 82**5-fluoro-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona**

25 Polvo de color rojo pálido (n-hexano-acetato de etilo)
Punto de fusión 143-144°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 4,12 (2H, t, J=6,6 Hz), 7,19-7,54 (6H, m), 10,44 (1H, brs)

Ejemplo 83**5-fluoro-2-isopropil-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

35 Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 195-197°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,16 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,84-7,22 (6H, m), 8,98 (1H, brs)

Ejemplo 84**5-fluoro-3-furan-2-il-2-isopropil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

45 Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 113-114°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,99 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,21 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 4,12 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,48-6,54 (2H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,69-7,70 (1H, m), 9,29 (1H, brs)

Ejemplo 85**5-fluoro-8-propoxi-3-tiofeno-2-il-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona**

55 Polvo amarillo claro (acetato de etilo-n-hexano)
Punto de fusión 149-150°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 4,11 (2H, t, 6,4 Hz), 7,10-7,30 (4H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 10,52 (1H, brs)

Ejemplo 86**5-fluoro-8-furan-2-il-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

65 Se añadieron 8-bromo-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (150 mg, 0,43 mmoles), ácido 2-furan-bórico (145 mg, 1,3 mmoles), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio (II)-diclorometano (PdCl₂(DPPF))

(35 mg, 0,04 mmoles) y solución acuosa 2 N de carbonato sódico (1 ml) a 1,2-dimetoxietano (3 ml), y la mezcla se calentó a 180°C durante 10 minutos (reactor de microondas). Una vez la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió diclorometano, y a continuación se llevó a cabo la filtración con Celite. El filtrado se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en n-hexano-acetato de etilo para obtener así 100 mg de 5-fluoro-8-furan-2-il-3-(4-metoxifenil-1H-quinolin-4-ona en polvo ligeramente naranja (rendimiento: 70%). Punto de fusión 209-211°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,79 (3H, s), 6,74-6,77 (1H, m), 6,96-7,00 (3H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,81-7,93 (3H, m), 11,00 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos 87 y 88 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 86 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 87

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-tiofeno-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo de color amarillo pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 183-184°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,76 (3H, s), 6,93-7,09 (3H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,49-7,54 (3H, m), 7,76-7,80 (3H, m), 10,64 (1H, brs)

Ejemplo 88

8-benzo[b]tiofen-2-il-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo claro (acetato de etilo)
Punto de fusión 276-277 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,76 (3H, s), 6,84-6,92 (3H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,84-7,99 (5H, m), 11,03 (1H, brs)

Ejemplo 89

Ácido 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico

Se puso en suspensión 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoato de metilo (330 mg, 0,93 mmoles), en un disolvente mixto de etanol (3 ml) y THF (3 ml). Se añadió una solución acuosa 1,24 N de hidróxido de litio (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo a continuación con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a sequedad a presión reducida para obtener así 300 mg de ácido 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico en polvo blanco (rendimiento: 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01-1,07(3H, t, J=7,3 Hz), 1,80-1,91(2H, m), 4,09-4,14(2H, t, J=6,4 Hz), 6,85-7,24(3H, m), 7,75-7,78(2H, m), 7,92-7,95 (2H, m), 11,51(1H, brs), 12,84(1H, brs)

Ejemplo 90

5-fluoro-3-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se añadieron ácido 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico (260 mg, 0,76 mmoles), morfolina (99,5 mg, 1,14 mmoles), WSC (189 mg, 0,99 mmoles) y HOBT (151 mg, 0,99 mmoles) a DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener con ello 80 mg de polvo blanco, 5-fluoro-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (rendimiento: 26%).
Punto de fusión 234-236°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80-1,89 (2H, m), 3,40-3,60 (8H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,89-6,98 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,91 (1H, s), 11,41 (1H, brs)

Ejemplo 91**5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 76 mg, 1,9 mmoles) a una solución de DMF (10 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (400 mg, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El yoduro de metilo (225 mg, 1,6 mmoles) se añadió, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la mezcla en dos capas. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purifica posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener así 365 mg de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo amarillo pálido (rendimiento: 72%). Punto de fusión 147-148 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,98 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,77 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,08 (3H, s), 6,91-7,01 (3H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,57-7,61 (2H, m), 7,96 (1H, s)

Los compuestos de los ejemplos 92 a 94 siguientes se prepararon de la misma manera que el ejemplo 91 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 92**1-etil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 123-125 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,03 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,52 (2H, q, J=6,8 Hz), 6,91-7,02 (3H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,00 (1H, s)

Ejemplo 93**1-(2-etoxietilo)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 108-109 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,96-1,09 (6H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 3,65 (2H, t, J=5,0 Hz), 3,78 (3H, s), 4,02 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,72 (2H, t, J=5,0 Hz), 6,94-7,04 (3H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,57 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,93 (1H, s)

Ejemplo 94**1-ciclopropilmetil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Polvo de color amarillo pálido (n-hexano)
Punto de fusión 60-62 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 0,36-0,51 (4H, m), 1,07 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,26-1,30 (1H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,96-7,08 (3H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 8,05 (1H, s)

Ejemplo 95**5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Una solución en diclorometano (5 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (249 mg, 0,76 mmoles) se enfrió a -10 °C en un baño de metanol y hielo. Se añadió a la misma tribromuro de boro 1 N (4,08 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron agua helada y diclorometano a la mezcla de reacción, y la materia insoluble resultante se recogió por filtración. El filtrado se separó y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo y la sustancia remanente en el filtro se mezclaron, y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 60:1 → 25:1). El producto purificado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo para cristalizar el residuo. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo, y después se secaron para obtener así 220 mg de 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona en polvo amarillo pálido (rendimiento: 92%). Punto de fusión 271-272 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,87 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,77 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,87 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=12,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J=3,9 Hz, J=8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 9,43 (1H, brs), 11,20 (1H, brs)

5 Ejemplo 96

5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Se puso 5-fluoro-8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (1,0 g, 3,34 mmol) en suspensión en diclorometano (40 ml), y la suspensión se enfrió a -10°C en un baño de metanol con hielo. Se añadió a la misma tribromuro de boro 1 N (17 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron agua helada y diclorometano a la mezcla de reacción, y la materia insoluble resultante se recogió por filtración. La sustancia remanente en el filtro se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 → 8:1 → acetato de etilo:metanol = 4:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el acetato de etilo se agregó a continuación, para cristalizar el residuo. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo, y se secaron para obtener así 360 mg de 5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-quinolin-4-ona en polvo gris pálido (rendimiento: 40 %). Punto de fusión 303-305°C (descomposición)

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 6,74-6,82 (3H, m), 6,94 (1H, dd, J=4,1 Hz, J= 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 9,46 (1H, brs), 10,70 (1H, brs), 11,32 (1H, brs)

Ejemplo 97

5-fluoro-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se añadió cloruro de aluminio (108 mg, 0,81 mmoles) a una solución de diclorometano (5 ml) de 5-fluoro-3-(4-isopropoxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (120 mg, 0,31 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y diclorometano a la mezcla de reacción, y se separaron. La capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener así 100 mg de 5-fluoro-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo blanco (rendimiento: 90%). Punto de fusión 251-253°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01-1,07(3H, t, J=7,4 Hz), 1,77-1,88(2H, m), 3,63(3H, s), 4,07-4,12(2H, t, J=6,6 Hz), 6,33-6,43(2H, m), 6,84-6,90(1H, m), 7,02-7,11(2H, m), 7,61-7,64(1H, m), 9,39(1H, s), 11,07(1H, brs)

El compuesto del ejemplo 98 siguiente se preparó de la misma manera que el ejemplo 97 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

40

Ejemplo 98

5-fluoro-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

45 Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 208-209°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,02 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,81-1,90 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,43-6,51 (2H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,95 (1H, s), 10,23 (1H, s), 11,93 (1H, brs)

50

Ejemplo 99

5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

55 Se añadió ácido clorhídrico 2 N (6,0 ml) a una solución en etanol (18 ml) de 5-fluoro-8-metoximetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (350 mg, 1,06 mmoles). La mezcla se agitó a 55°C durante 1 hora. La mezcla agitada se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a la misma hidrato sódico (11,6 ml) para obtener un pH de 3 a 4. La mezcla en la que se ajustó el pH se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación, por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 20:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol, se recogió por la filtración, se lavó con etanol, y se secó para obtener así 165 mg de 5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona marrón pálido oscuro en polvo (rendimiento: 54%).
Punto de fusión de 270-272°C

65 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 3,75 (3H, s), 6,79 (1H, dd, J=8,5 Hz, J= 12,1 Hz), 6,90-6,97 (3H, m), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 10,60 (1H, brs), 11,40 (1H, brs)

Ejemplo 100**5-fluoro-3-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona**

Se puso en suspensión 3-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihydroquinolin-3-il) tiofeno-2-carbaldehído (120 mg, 0,39 mmoles) en etanol (5 ml), y se añadió borohidruro de sodio (19,24 mg) a la suspensión. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción, que se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener por lo menos 110 mg de 5-fluoro-3-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona en polvo blanco (rendimiento: 82%). Punto de fusión 181-184 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,47 (2H, d, J=5,4 Hz), 5,48 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,87-6,96 (1H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,39-7,40 (1H, m), 7,88 (1H, s), 11,36 (1H, brs)

Ejemplo 101**5-fluoro-8-(3-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolina-4-ona**

Se añadieron 8-(3-benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolina-4-ona (1,95 g, 4,49 mmoles) y un 10% de paladio carbonado (720 mg) a etanol (50 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 7,5 horas en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) y se sometió a una reducción catalítica. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la filtración con Celite se llevó a cabo para eliminar el disolvente. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 → 20:1). El producto purificado se concentró a presión reducida y el residuo se concentró a sequedad para obtener así 820 mg de 5-fluoro-8-(3-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona sólido amorfo de color marrón pálido oscuro (rendimiento: 53%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,92-2,02 (2H, m), 3,65 (2H, t, J=5,9 Hz), 4,20 (2H, t, J=6,2Hz), 4,59 (1H, brs), 6,84-6,95 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J=3,9 Hz, J= 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 11,27 (1H, brs)

El compuesto del siguiente Ejemplo 102 se preparó de la misma manera que el ejemplo 101 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 102**5-fluoro-8-(2-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

Polvo blanco (acetato de etilo)
Punto de fusión 216-218°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,19 (3H, d, J=6,2Hz), 3,76 (3H, s), 3,82-4,12 (3H, m), 5,25 (1H, brs), 6,84-6,96 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J=3,9 Hz, J= 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 11,20 (1H, brs)

Los compuestos de los ejemplos 103 y 104 siguientes se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 1 anterior, utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 103**5-cloro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolina-4-ona**

Polvo de color marrón pálido (acetato de etilo)
Punto de fusión 194-196°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,80-1,87 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,80 (1H, s), 11,23 (1H, brs)

Ejemplo 104**5-bromo-8-ciclopentiloxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona**

Polvo marrón pálido(etanol)
Punto de fusión 213-215°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm: 1,59-1,70 (2H, m), 1,71-2,00 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,97-5,00 (1H, m), 6,94 (2H, d, J=8,7Hz), 7,04 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,81 (1H, s), 11,20 (1H, brs)

Prueba farmacológica 1

Evaluación de la mejora de la disfunción mitocondrial utilizando estirpes celulares SH-SY5Y de neuroblastoma tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

En las estirpes celulares SH-SY5Y de neuroblastoma humano en las que la actividad mitocondrial se dañó por tratamiento con MPP⁺ (Bollimuntha S. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 280, 2132-2140 (2005) y Shang T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 280, 34644-34653 (2005)), la mejora de la disfunción mitocondrial se evaluó basándose en el valor de medición de la actividad mitocondrial de la reducción de la oxidación utilizando colorante fluorescente azul Alamar después de la adición del compuesto (Nakai M. *et al.*, *Exp. Neurol.*, 179, 103-110 (2003)).

Las estirpes celulares SH-SY5Y de neuroblastoma humano se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de suero fetal bovino (DMEM que contiene 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina como antibióticos) a 37 °C en presencia de dióxido de carbono al 5%. Se esparcieron las células en una placa negra de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina a una concentración de 3,6 x 10⁴ células/cm² (cantidad media de 100 µl/pocillo), y se cultivaron en el medio anterior durante dos días. Además, el medio se cambió por un DMEM que contenía un 1% de suplemento de N₂ (N₂-DMEM) o por un medio (100 µl/pocillo) en los que se disolvió MPP⁺ 1,5 mM. Las células se cultivaron en éste durante 39 a 48 horas, y a continuación se sometieron a un sistema de medición de actividad mitocondrial de reducción de la oxidación. Un compuesto de la muestra que se había disuelto previamente en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se diluyó con N₂-DMEM, y se añadió en un volumen de 10 µl/pocillo 24 horas antes de la medición de la actividad (concentración del compuesto final: 0,01 a 1 µg/ml).

Después de la eliminación del medio, por aspiración, se añadió una solución salina equilibrada que contenía 10% de azul Alamar (cloruro de sodio 154 mM, cloruro de potasio 5,6 mM, cloruro de calcio 2,3 mM, cloruro de magnesio 1,0 mM, bicarbonato de sodio 3,6 mM, glucosa 5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,2) en un volumen de 100 µl/pocillo, y se hizo reaccionar en una incubadora a 37 °C durante 1 hora. La intensidad de fluorescencia se detectó utilizando un detector de fluorescencia (producto de Hamamatsu Photonics KK, longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de medición 580 nm) para medir así la actividad mitocondrial de reducción de la oxidación.

La intensidad de fluorescencia del pocillo de las células cultivadas en un medio que contiene MPP⁺ y en cada uno de los compuestos de la muestra se evaluó relativamente basándose en una intensidad de fluorescencia del 100% del pocillo de las células cultivadas en un medio que contiene DMSO solo (concentración final: 0,1%). Cuando los grupos de células inducidas por MPP⁺ presentaban una intensidad de fluorescencia superior a la de los grupos de células cultivadas en DMSO solo, se consideró que el compuesto de ensayo presentaba la actividad mejorada de la disfunción mitocondrial.

Tabla 1

Evaluación de mejora de difunción mitocondrial utilizando estirpes celulares SH-SY5Y de neuroblastoma humano tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

Concentración del compuesto de ensayo (µg/ml)	Intensidad de fluorescencia (%)					
	0	0,01	0,03	0,1	0,3	1
Compuesto del Ejemplo 1	50	51	62	70	66	64
Compuesto del Ejemplo 3	51	54	63	70	78	74
Compuesto del Ejemplo 4	47	56	61	70	72	59
Compuesto del Ejemplo 6	53	59	71	85	88	83
Compuesto del Ejemplo 21	46	52	59	63	74	57
Compuesto del Ejemplo 24	54	60	70	82	78	84
Compuesto del Ejemplo 25	41	46	56	66	50	24
Compuesto del Ejemplo 30	46	50	54	69	64	56
Compuesto del Ejemplo 31	38	45	45	57	59	48
Compuesto del Ejemplo 34	60	69	74	77	78	87
Compuesto del Ejemplo 35	63	75	88	99	95	65
Compuesto del Ejemplo 36	59	63	65	74	71	91
Compuesto del Ejemplo 37	57	64	73	78	70	61
Compuesto del Ejemplo 38	54	66	67	86	81	78
Compuesto del Ejemplo 40	53	60	64	76	70	72
Compuesto del Ejemplo 47	49	51	58	71	73	82
Compuesto del Ejemplo 53	48	53	56	67	60	67
Compuesto del Ejemplo 59	50	53	56	67	66	54

Tabla 1 (continuación)

Concentración del compuesto de ensayo (µg/ml)	Intensidad de fluorescencia (%)					
	0	0,01	0,03	0,1	0,3	1
Compuesto del Ejemplo 61	61	70	65	85	80	86
Compuesto del Ejemplo 62	55	66	62	79	84	80
Compuesto del Ejemplo 63	56	58	65	74	75	85
Compuesto del Ejemplo 64	56	55	65	74	72	77
Compuesto del Ejemplo 66	57	66	72	83	77	60
Compuesto del Ejemplo 70	53	56	57	67	71	63
Compuesto del Ejemplo 71	50	56	61	73	78	72
Compuesto del Ejemplo 86	46	52	59	68	61	39
Compuesto del Ejemplo 87	58	63	66	79	63	51
Compuesto del Ejemplo 91	55	65	69	81	82	83
Compuesto del Ejemplo 92	55	63	75	77	69	55
Compuesto del Ejemplo 93	58	66	79	86	80	69
Compuesto del Ejemplo 94	51	56	67	69	59	41
Compuesto del Ejemplo 100	53	56	56	71	73	84

5 Prueba farmacológica 2

Evaluación de la actividad dopaminérgica de protección neuronal utilizando ratón C57BL/6 tratado con 1-metil-4-fenil 1,2,3,6-tetrahidro piridina (MPTP)

10 Utilizando un ratón con las neuronas dopaminérgicas dañadas por MPTP (Chan, P. *et al.*, *J. Neurochem.*, 57, 348-351 (1991)), se evaluó la actividad neuroprotectora de la dopamina basándose en los contenidos de dopamina y los niveles de proteína de la tirosina hidroxilasa (TH) y del transportador de dopamina (DAT) (es decir, proteínas, dopaminérgicos marcadoras neuronales) en la región del cuerpo estriado del cerebro después de la administración del compuesto (Mori, A. *et al. Neurosci. Res.*, 51, 265-274 (2005)).

15 Se utilizó como animal de experimentación un ratón C57BL/6 macho (suministrado por Japan Charles River Inc., de 10 a 12 semanas). La MPTP se disolvió en una solución salina fisiológica, de modo que la concentración se convirtió en 4 mg/ml, y se administró a continuación por vía subcutánea al ratón en un volumen de 10 ml/kg. El compuesto de ensayo se puso en suspensión en 5% de goma arábiga/solución salina fisiológica (p/v) para que pueda obtenerse un
20 compuesto con una concentración de 1 mg/ml. Cada uno de los compuestos de ensayo o disolventes de los mismos se administró por vía oral al ratón después de 30 minutos, 24 horas, y 48 horas de la administración de MPTP. Se decapitó al ratón después de 72 horas de la administración de MPTP, se extrajo el cerebro, y cada lado del cuerpo estriado se disecó.

25 El cuerpo estriado izquierdo se utilizó como muestra para detectar el nivel de proteína por análisis de inmunotransferencia Western. Cada tejido se homogeneizó en una solución de sacarosa con tampón HEPES (sacarosa 0,32 M, 4 µg/ml de pepstatina, 5 µg/ml de aprotinina, 20 µg/ml de inhibidor de tripsina, 4 µg/ml de leupeptina, fluoruro de fenilmetansulfonilo 0,2 mM, ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 2 mM, etilenglicol ácido bis(éter β aminoetilico) tetraacético 2 mM, HEPES 20 mM, pH 7,2), y se analizó la proteína usando un kit de ácido bicinconínico para análisis de proteínas (suministrado por Pierce Corporation). Cada muestra homogeneizada, que presentaba la misma cantidad de proteína que se había disuelto en una solución tampón de la muestra Laemmli, se sometió a electroforesis en geles de poliacrilamida en dodecilsulfato sódico. Las proteínas separadas por
30 electroforesis se transfirieron eléctricamente a membranas de fluoruro de polivinilideno. Las membranas se hicieron reaccionar con el anticuerpo primario específico para TH, DAT, y proteínas constitutivas, es decir, la subunidad α1 de Na⁺/K⁺-ATPasa y actina (Na⁺/K⁺-ATPasa, un producto del UpState Biotechnology Inc., los demás son productos de Chemi-Con Corporation). Posteriormente, un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa de rábano picante (producto de Amersham K.K.) para cada anticuerpo primario se fijó, y se detectó la quimioluminiscencia asociada a la actividad enzimática de la peroxidasa utilizando película de rayos X. La densidad de la banda de proteína en la película se analizó utilizando un densitómetro (producto de Bio-Rad Laboratories Inc.) para obtener el valor de TH en
40 relación con Na⁺/K⁺-ATPasa y el valor de DAT en relación a la actina.

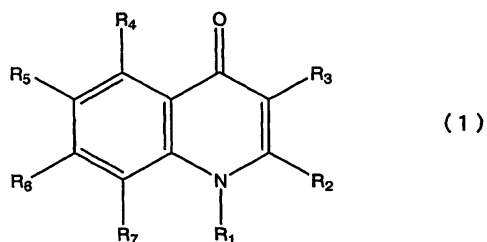
El cuerpo estriado derecho, cuyo peso del tejido se midió inmediatamente después de la disección, se utilizó como muestra de análisis para la determinación del contenido de dopamina. Cada tejido se homogeneizó en una solución 0,1 N de ácido perclórico que contenía isoproterenol como sustancia patrón interno de la medición, utilizando un
45 homogeneizador de ultrasonidos, enfriando mientras con hielo. El sobrenadante obtenido de 20.000 g de homogeneizado que se había centrifugado a 4°C durante 15 minutos se sometió a una cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna de fase inversa (producto de Eicom Corporation). Una fase móvil ácido cítrico 0,1 M en metanol al 15%/solución tampón de acetato de sodio 0,1 M (que contenía 190 mg/l, de octansulfonato sódico, 5 mg/l de EDTA, pH 3,5) se circuló a un caudal de 0,5 ml/min, y el pico de dopamina de cada muestra se detectó utilizando

un detector electroquímico (voltaje aplicado +750 mV frente a Ag/AgCl, producto de Eicom Corporation). Respecto al pico de dopamina identificado, se calculó el contenido de dopamina por el peso del tejido en cada muestra utilizando el programa informático de análisis (producto de Gilson Inc.).

- 5 En ambos análisis, el valor de la muestra procedente de ratones inducidos por MPTP en los que sólo el compuesto de ensayo o el solvente se administró se expresó con relación a valor de la muestra procedente de ratones sin tratamiento con MPTP (100%). Los valores se analizaron utilizando un sistema de análisis estadístico no clínico. Los valores de probabilidad de relevancia $<0,05$ se definieron como estadísticamente significativos. En los ratones inducidos por MPTP, cuando el grupo del fármaco de ensayo presentaba un aumento en la concentración de
- 10 proteína en comparación con el grupo del disolvente, y se observaba una diferencia significativa entre estos grupos en el ensayo de la t, el fármaco de ensayo se consideraba que presentaba actividad neuroprotectora de dopamina.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de quinolona representado por la fórmula general (1)



o una sal del mismo,

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno;

R₃ representa un grupo fenilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, estando sustituido cada uno de los grupos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo constituido por los siguiente (1) a (16) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el R₃ anterior:

(1) grupos alquilo C₁-C₆,

(2) grupos alcoxi C₁-C₆,

(3) grupos alcoxi C₁-C₆ sustituidos con halógeno,

(4) un grupo fenoxi,

(5) grupos alquil C₁-C₆-tio,

(6) un grupo hidroxilo,

(7) grupos alquilo C₁-C₆-hidroxilo.

(8) átomos de halógeno,

(9) grupos alcanoílo C₁-C₆,

(10) grupos alcoxi-C₁-C₆ carbonilo,

(11) grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,

(12) grupos carbamoílo sutituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,

(13) grupos cicloalquilo C₃₋₈ alcoxi C₁-C₆,

(14) grupos pirrolidinil carbonilo,

(15) grupos morfolinil carbonilo, y

(16) un grupo carboxilo;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

R₇ representa cualquiera de los grupos (1) a (15) a continuación;

(1) un grupo hidroxilo,

- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- 5 (4) un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno,
- (5) un grupo hidroxil alcoxi C₁-C₆,
- 10 (6) un grupo alcoxi C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆,
- (7) un grupo amino sustituido opcionalmente con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, y grupos ciclo alquilo C₃₋₈,
- 15 (8) un grupo alcoxi C₁-C₆ amino sustituido opcionalmente en el grupo amino con uno o más miembros seleccionados de entre el grupo constituido por grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcanoílo C₁-C₆, grupos alquil C₁-C₆-sulfonilo y los grupos carbamoílo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C₁-C₆,
- (9) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- 20 (10) un grupo cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁-C₆,
- (11) un grupo alcoxi C₁-C₆-tetrahidrofurilo,
- 25 (12) un grupo alquil C₁-C₆-tio ,
- (13) un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por grupos morfolinilo, grupos pirrolidinilo, grupos furilo, grupos tienilo y grupos benzotienilo,
- 30 (14) un grupo fenilo alcoxi C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆, y
- (15) un grupo pirrolidinil carbonilo.
2. Compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1,
- 35 en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- 40 R₃ representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, estando cada uno de los grupos sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo constituido por los siguientes (1), (2) , (6) y (8) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el R₃: anterior :
- (1) grupos alquilo C₁-C₆,
- 45 (2) grupos alcoxi C₁-C₆,
- (6) un grupo hidroxilo, y
- 50 (8) átomos de halógeno;
- R₄ representa un átomo de halógeno;
- R₅ representa un átomo de hidrógeno;
- 55 R₆ representa un átomo de hidrógeno; y
- R₇ representa cualquiera de los grupos (3), (4) y (7) a continuación:
- 60 (3) un grupo alcoxi C₁-C₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, y
- (7) un grupo amino sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.
- 65

3. Compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 2 seleccionado de entre el grupo constituido por:

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona,
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona, y
 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1 como un principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Agente profiláctico y/o terapéutico que comprende como principio activo un compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1 para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades provocadas por la disfunción neurológica, o las enfermedades provocadas por el deterioro de la función mitocondrial.

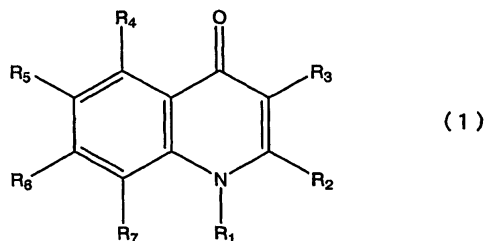
6. Agente profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de entre el grupo constituido por enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad por priones, degeneración corticobasal, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxística, temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia pálida, degeneración espino-cerebelosa, atrofia córtico-cerebral, atrofia cerebelosa de tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad Werdnig-Hoffmann, enfermedad Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular asociada a la edad, y apoplejía cerebral seleccionada de entre el grupo constituido por infarto cerebral y hemorragia cerebral.

7. Agente profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad provocada por la disfunción neurológica se selecciona de entre el grupo constituido por lesión de la médula espinal, neuropatía provocada por la quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación y enfermedades desmielinizantes seleccionadas de entre el grupo constituido por esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

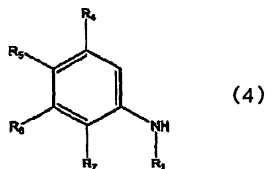
8. Agente profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad provocada por el deterioro de la función mitocondrial se selecciona de entre el grupo constituido por síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, miocardiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición provocada por aminoglucósidos, insuficiencia del complejo III debida a variantes hereditarias de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad POLG, mioglobulinuria recurrente, SANDO, ARCO, insuficiencia de complejo I, insuficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, insuficiencia de complejo IV infantil mortal, insuficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de insuficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobulinuria, enfermedades mitocondriales provocadas por medicamentos, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mixto, distimia, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recidivante, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble e insuficiencia renal aguda.

9. Compuesto de quinolona de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1 para su utilización como fármaco.

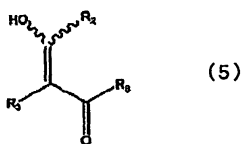
5 10. Procedimiento para producir un compuesto de quinolona de fórmula general (1)



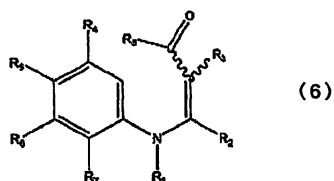
10 o una sal del mismo, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son definidos cada uno anteriormente en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (4)



15 en la que R₁, R₄, R₅, R₆ y R₇ son definidos cada uno anteriormente en la reivindicación 1, con un compuesto representado por la fórmula general (5)



20 en la que R₂ y R₃ son definidos cada uno anteriormente en la reivindicación 1, y R₈ representa un grupo alcoxi C₁-C₆, proporcionando así un compuesto intermedio representado por la fórmula general (6)



25 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son definidos cada uno anteriormente; y someter el compuesto resultante a una reacción de ciclación.