

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 246**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22	(2006.01)	A61P 9/04	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)	C07D 215/38	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)	C07D 237/28	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)		
A61K 31/662	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)		
A61K 31/683	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)		
A61K 31/695	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07738511 .0**
- 96 Fecha de presentación: **14.03.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1995240**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

54 Título: **Derivado de quinolona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:
16.03.2006 JP 2006073045

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
**ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:
**KOGA, Yuji;
OKUDA, Takao;
WATANUKI, Susumu;
KAMIKUBO, Takashi;
HIRAYAMA, Fukushi;
MORITOMO, Hiroyuki;
FUJIYASU, Jiro;
KAGEYAMA, Michihito;
UEMURA, Toshio y
TAKASAKI, Jun**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 380 246 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de quinolona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico, particularmente a un derivado de quinolona novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil como un inhibidor de la agregación plaquetaria o un inhibidor P2Y12.

10

Antecedentes de la invención

Desde el descubrimiento por Donne *et al.* en 1842, las plaquetas sanguíneas se han considerado durante mucho tiempo como un componente de la sangre necesario para la hemostasia. Hoy en día, se ha puesto de manifiesto que las plaquetas no solo desempeñan simplemente el papel principal en el mecanismo hemostático sino que también muestran propiedades multifuncionales dignas de mención tales como las que conciernen al descubrimiento de la arteriosclerosis, enfermedades de los órganos circulatorios que incluyen enfermedades trombóticas, metástasis, inflamación, reacción de rechazo después de trasplante y reacción inmune.

15

En general, se han llevado a cabo terapias para la reperusión de sangre con agentes farmacéuticos o métodos físicos para enfermedades trombóticas y enfermedades isquémicas. Sin embargo, se ha descubierto recientemente un fenómeno en el que se aceleran la activación, la adhesión y la agregación de las plaquetas después de llevar a cabo la revascularización debida a la ruptura de tejidos vasculares que incluyen las células endoteliales o el colapso del equilibrio fibrinólisis-coagulación o similares causados por el fármaco en sí mismo, causando problemas clínicos.

20

Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que después de la recirculación mediante una terapia trombolítica usando t-PA o similares, se activan la capacidad de fibrinólisis y la capacidad de coagulación y el equilibrio sistémico coagulación- fibrinólisis se colapsa. Clínicamente, da como resultado la re-obstrucción que ha sido el causante de un problema terapéuticamente grave (referencia 1 no de patente).

25

Por otro lado, se ha divulgado rápidamente una terapia PTCA o un método de stent intravascular y ha ganado un cierto fruto para el tratamiento de enfermedades basadas en la angina de pecho, infarto del miocardio y los relacionados con la estructura de la arteria coronaria y la constricción de la aorta. Sin embargo, ya que estos métodos terapéuticos dañan los tejidos vasculares incluyendo las células endoteliales, la exclusión coronaria aguda y la re-constricción adicional que se produce en la fase crónica, ha estado causando problemas. Las plaquetas están desempeñando un papel importante en diversos efectos de dolencia trombolítica (re-obstrucción y similares) después de tal revascularización. De esta manera, se espera la eficacia de un agente antiplaquetario, pero no se han confirmado efectos suficientes de los agentes antiplaquetarios convencionales.

30

Como agentes preventivos y terapéuticos para tales enfermedades del sistema orgánico circulatorio, se han usado aspirina, cilostazol, prostaglandina I₂, prostaglandina E₁, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol e inhibidores de la agregación plaquetaria similares. También en los últimos años, se ha desarrollado un antagonista GPIIb/IIIa que inhibe la etapa final de la agregación plaquetaria y que tiene una fuerte inhibición de la agregación plaquetaria, pero su uso se limita a una infusión de goteo intravenosa en la fase aguda de la trombosis (referencia 2 no de patente).

35

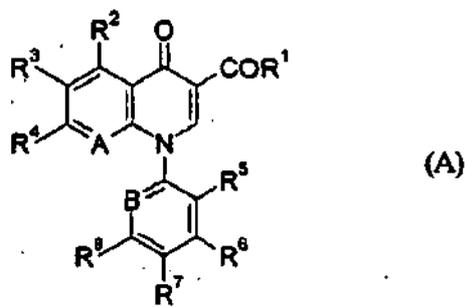
En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que, en lo que se refiere a la ticlopidina y el clopidogrel que se usan como agentes anti-plaquetarios, éstos ejercen la actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria a través de la inhibición de P2Y12 como un receptor de ADP mediante sus metabolitos activos. A partir de entonces, un derivado del triazolo[4,5-D]pirimidina (referencia 1 de la Patente), derivados de la piperazina y/o homo-piperazina (Referencia 2 de Patente y Referencia 3 de Patente), un derivado de la pirazolidinadiona (Referencia 4 de la Patente), un derivado de la isoquinolinona (Referencia 5 de Patente) y similares se han presentado como compuestos que tienen actividad inhibitoria de P2Y12.

45

Por otro lado, las Referencias 6 y 7 de Patente se conocen como derivados de la quinolona. En la Referencia 6 de Patente, se conoce un compuesto representado mediante la fórmula (A) con acción antimicrobiana, pero no se conoce la posesión en estos derivados de actividad inhibitoria de agregación plaquetaria. Además, su estructura es diferente de la del compuesto de la presente invención en términos en que el radical que corresponde a R⁵ del compuesto de la presente invención es un ácido carboxílico, éster o carbamoilo.

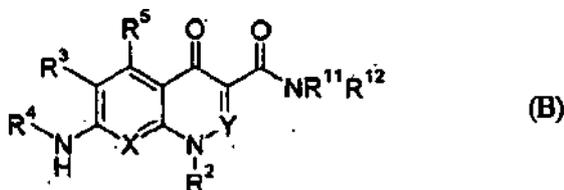
50

55



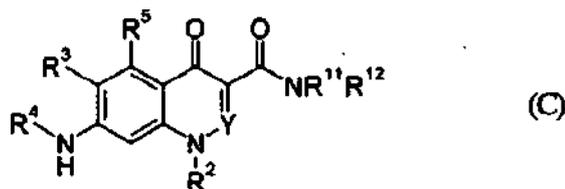
(En la fórmula, R¹ representa -OR⁹, un grupo amino o un grupo alquilamino inferior y R⁹ un átomo de hidrógeno o un grupo de protector carboxi. Véase dicho boletín oficial para otros símbolos.)

5 En la Referencia 7 de Patente, se notifica que un compuesto representado mediante una fórmula (B) tiene actividad inhibitoria frente al P2Y12. Sin embargo, su estructura es diferente de la del compuesto de la presente invención en términos de que el resto que corresponde a R⁵ del compuesto de la presente invención es carbamoilo.



(Véase dicho boletín oficial para símbolos en la fórmula.)

15 En la Referencia 8 de Patente, se notifica que un compuesto representado mediante una fórmula (C) tiene actividad inhibitoria frente al P2Y12. Sin embargo, su estructura es diferente de la del compuesto de la presente invención en términos de que el resto que corresponde a R⁵ del compuesto de la presente invención es carbamoilo.



20 (Véase dicho boletín oficial para símbolos en la fórmula.)

Referencia 1 no de Patente: "Journal of American College of Cardiology", 1988, vol. 12, p. 616 - 623

Referencia 2 no de Patente: "Sogo Rinsho (Synthetic Clinic)", 2003, vol. 52, p. 1516 -1521

Referencia 1 de Patente: Publicación Internacional WO 00/34283

25 Referencia 2 de Patente: Publicación Internacional WO 02/098856

Referencia 3 de Patente: Publicación Internacional WO 03/022214

Referencia 4 de Patente: Publicación Internacional WO 05/000281

Referencia 5 de Patente: Publicación Internacional WO 05/035520

Referencia 6 de Patente: Publicación Internacional WO 98/23592

30 Referencia 7 de Patente: Publicación Internacional WO 05/009971

Referencia 8 de Patente: Publicación Internacional WO 06/077851

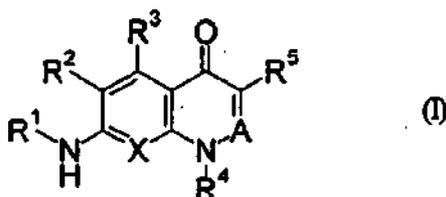
Divulgación de la invención

35 Problemas a solucionar por la invención

En tal situación, se desea desarrollar totalmente un agente antiplaquetario con un perfil de alta seguridad con un menor efecto adverso de hemorragia y con eficacias farmacéuticas inconfundibles no solamente en la fase aguda sino también en la fase crónica. Por lo tanto, es un objeto de la invención desarrollar un inhibidor de la agregación plaquetaria o un inhibidor del P2Y12 con un gran efecto farmacológico y con un buen equilibrio entre el efecto farmacológico y el perfil de seguridad.

Medios para solucionar los problemas

Por consiguiente, los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos con el objetivo de superar los problemas mencionados anteriormente y como resultado han descubierto que un nuevo derivado de la quinolona, que tiene una excelente actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria o actividad inhibitoria del P2Y12 y que tiene una excelente farmacocinética, y de ese modo lo consigue la presente invención. Esto es, la presente invención se refiere a un derivado de la quinolona representado mediante la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



[Los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados,

R¹: cicloalquilo o alquileo inferior-cicloalquilo, en la que el cicloalquilo en R¹ puede estar sustituido,

R²: -H o halógeno,

R³: -H, halógeno, -OR⁰ u -O-alquileo inferior-arilo,

R⁰: iguales o diferentes entre sí y cada uno representa -H o alquilo inferior,

R⁴: alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquileo inferior-cicloalquilo, cicloalquilo o grupo heterocíclico, en la que el cicloalquilo y el grupo heterocíclico en R⁴ pueden estar respectivamente sustituidos,

R⁵: -NO₂, -CN, alquilo inferior, alquileo inferior, halógeno-alquileo inferior, -L-R^a, -C(O)R⁰, -O-R^b, -N(R⁶)₂, alquileo inferior-N(R⁶)(R^c), -N(R⁶)C(O)-R^d, alquileo inferior-N(R⁶)C(O)-R^d, alquileo inferior-N(R⁶)C(O)O-alquilo inferior, -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-R^e, alquileo inferior-N(R⁶)C(O)N(R⁶)-R^e, -N(R⁶)S(O)₂N(R⁶)C(O)-R^d, -CH=NOH, cicloalquilo, grupo heterocíclico, (2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metilo o (4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metilo,

en la que el cicloalquilo y el grupo heterocíclico en R⁵ pueden estar respectivamente sustituidos,

R⁶: H, alquilo inferior, alquileo inferior-CO₂R⁰ o alquileo inferior-P(O)(OR^p)₂,

en la que el alquileo inferior en R⁶ puede estar sustituido,

L: alquileo inferior o alquileo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos

R^a: -OR⁰, -CN, -O-alquileo inferior-arilo, -O-alquileo inferior-CO₂R⁰, -C(O)R⁰, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)N(R⁶)-arilo, -C(O)N(R⁶)-S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)N(R⁶)-S(O)₂-arilo, -C(O)N(R⁶)-S(O)₂-grupo heterocíclico, -NH₂OH, -OC(O)R⁰, -OC(O)-halógeno-alquilo inferior, -P(O)(OR^p)₂, arilo o grupo heterocíclico,

en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^a pueden estar sustituidos,

R^p: R⁰, alquileo inferior-OC(O)-alquilo inferior, alquileo inferior-OC(O)-cicloalquilo, alquileo inferior-OC(O)O-alquilo inferior, alquileo inferior-OC(O)O-cicloalquilo o alquileo inferior-grupo heterocíclico,

en la que el grupo heterocíclico en R^p puede estar sustituido,

R^b: H, cicloalquilo, arilo, grupo heterocíclico, alquileo inferior-R^{ba} o alquileo inferior-R^{ba}, en la que el alquileo inferior, el alquileo inferior, el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico en R^b pueden estar sustituidos,

R^{ba}: -OR⁰, -O-Si(alquilo inferior)₃, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)N(R⁶)-S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)N(R⁶)-S(O)₂-arilo, -C(NH₂)=NOH, -C(NH₂)=NO-C(O)R⁰, -C(NH₂)=NO-C(O)-alquileo inferior-C(O)R⁰, -CO₂-alquileo inferior-arilo, -P(O)(OR^p)₂, -C(O)R⁰, -C(O)-arilo, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico, en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^{ba} pueden estar sustituidos,

R^c: H, alquilo inferior, alquileo inferior-OR⁰, alquileo inferior-CO₂R⁰, alquileo inferior-C(O)NHOH, alquileo inferior-C(O)N(R⁶)₂, alquileo inferior-P(O)(OR^p)₂, alquileo inferior-arilo, alquileo inferior-grupo heterocíclico, arilo o grupo heterocíclico, en la que el alquileo inferior, el arilo y el grupo heterocíclico en R^c pueden estar sustituidos,

R^d: alquilo C₁₋₇, alquileo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquileo inferior-R^{da}, alquileo inferior-R^{da}, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico,

en la que el alquileo inferior, el alquileo inferior, el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico en R^d pueden estar sustituidos,

R^{da}: -CN, -OR⁰, -OC(O)R⁰, -O-alquileo inferior-CO₂R⁰, -O-arilo, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH, -C(O)N(R⁶)₂, -CO₂-alquileo inferior-N(R⁶)₂, -P(O)(OR^p)₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁰, -C(O)N(R⁶)-arilo, -C(O)N(R⁶)-(alquileo inferior que puede estar sustituido con -CO₂R⁰)-arilo, -N(R⁶)C(O)-arilo, -N(R⁶)C(O)-OR⁰, -N(R⁶)C(O)-O-alquileo inferior-arilo, -N(R⁶)S(O)₂-arilo, -S-grupo heterocíclico, -C(O)N(R⁶)-grupo heterocíclico, -N(R⁶)C(O)-grupo heterocíclico, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico,

en la que el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico en R^{da} pueden estar sustituidos,

R^e: alquileo inferior-CO₂R⁰, alquileo inferior-C(O)NHOH, alquileo inferior-C(O)N(R⁶)₂, alquileo inferior-grupo heterocíclico, arilo, grupo heterocíclico, -S(O)₂-arilo o -S(O)₂-grupo heterocíclico,

en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^e pueden estar sustituidos,

X: CH o N,

A: C(R⁷) o N,

R⁷: -H y alquilo inferior,

o R⁴ y R⁷ pueden formar juntos un alquileo inferior que puede estar sustituido,

a condición de que

se excluya 7-(ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo. Lo mismo se podrá aplicar en lo sucesivo en el documento.]

- 5 Además, la presente solicitud se refiere a un producto farmacéutico, particularmente a un inhibidor del receptor P2Y₁₂ y/o a un inhibidor de la agregación plaquetaria, que comprende como el ingrediente activo un derivado de quinolona representado mediante la fórmula general (I) o una sal del mismo.

10 Adicionalmente, esta solicitud también se refiere al uso de un compuesto representado mediante la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ y/o un inhibidor de la agregación plaquetaria y a los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad del sistema orgánico circulatorio estrechamente relacionada con la formación de trombos mediante la agregación plaquetaria. Ésto es,

- 15 (1) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 (2) La composición farmacéutica de (1) que es un inhibidor de la agregación plaquetaria.
 (3) La composición farmacéutica de (1) que es un inhibidor del P2Y₁₂.
 (4) El uso de un compuesto descrito en la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
 20 mismo para la elaboración de un inhibidor de la agregación plaquetaria o un inhibidor del P2Y₁₂.

Efecto de la invención

25 Ya que el compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria o actividad inhibitoria del P2Y₁₂, es útil como producto farmacéutico, particularmente como inhibidor de la agregación plaquetaria o como inhibidor del P2Y₁₂. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad del sistema orgánico circulatorio estrechamente relacionada con la formación de trombos mediante la agregación plaquetaria, tales como angina de pecho inestable, infarto del
 30 miocardio agudo y su prevención secundaria, re-obstrucción y re-estenosis después de la cirugía de derivación de la arteria coronaria, una operación PTCA o una operación de stent intravascular, aceleración de la trombolisis de la arteria coronaria y prevención de la re-obstrucción y enfermedades isquémicas similares; ataque isquémico cerebral transitorio (TIA) infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea (vasoespasma) y accidentes cerebrovasculares similares; enfermedad oclusiva arterial crónica y enfermedades arteriales periféricas similares; y similares, y como un agente auxiliar en el momento de una operación quirúrgica cardiaca o una operación quirúrgica vascular.

35

Mejor manera de llevar a cabo la invención

A continuación se describe la presente invención con más detalle.

40 En esta descripción, el "alquilo inferior", "alqueno inferior", "alqueno inferior" y "alqueno inferior" significan respectivamente cadenas de un hidrocarburo que contengan de 1 a 6 átomos de carbono que se puede presentar en la forma de cadena lineal o de cadena ramificada, a menos que se especifique lo contrario.

45 Por consiguiente, el "alquilo inferior" significa un alquilo C₁₋₆, y ejemplos ilustrativos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o estructuras isómeras del mismo tales como isopropilo, terc-butilo o similares, preferentemente un alquilo C₁₋₅, más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo o 3-pentilo.

50 El "alqueno inferior" significa un alqueno C₂₋₆, y puede tener dos o más dobles enlaces. Ejemplos ilustrativos del mismo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo y similares, de los cuales es preferente un alqueno C₂₋₃ y es más preferente etenilo o propenilo.

55 El "alqueno inferior" significa un grupo divalente en el que un hidrógeno se retira de una posición opcional del "alquilo inferior", y es ilustrativamente metileno, metilmetileno, etileno, propileno, butileno o similares, preferentemente un alqueno C₁₋₄, más preferentemente metileno, metilmetileno, etileno o propileno.

60 El "alqueno inferior" significa un grupo divalente en el que un hidrógeno se retira de una posición opcional del "alqueno inferior", y es ilustrativamente vinileno, propenileno, butenileno o similares; preferentemente un alqueno C₂₋₃, más preferentemente vinileno, propenileno.

65 El "halógeno" significa un grupo monovalente de un átomo de halógeno, y se pueden citar ilustrativamente fluoro, cloro, bromo, yodo o similares, de los que se prefiere fluoro o cloro.

El "halógeno-alquilo inferior" significa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno opcional del "alquilo inferior" mencionado anteriormente está sustituido con el "halógeno" mencionado anteriormente, y ejemplos ilustrativos del mismo incluyen trifluorometilo, trifluoroetilo o similares, de los que se prefiere trifluorometilo.

El "halógeno alqueno inferior" significa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno opcional del "alqueno inferior" mencionado anteriormente está sustituido con el "halógeno" mencionado anteriormente, y ejemplos ilustrativos del mismo incluyen fluorovinilo, clorovinilo o similares.

- 5 El "cicloalquilo" significa un anillo de un hidrocarburo C_{3-10} no aromático y puede formar un anillo con puente o un anillo espiránico, tener un enlace parcialmente insaturado o estar condensado con un anillo de benceno. Sin embargo, cuando se condensa con un anillo de benceno, el punto de enlace se presenta en el anillo no aromático. Ejemplos ilustrativos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, ciclooctadienilo, adamantilo, norbornilo, indanilo que tenga el punto de enlace desde la posición 1 a la posición 3 y similares. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y se prefiere más ciclopentilo o ciclohexilo.

- 15 El "arilo" significa un anillo de un hidrocarburo C_{6-14} aromático monocíclico a tricíclico y ejemplos ilustrativos del mismo incluyen fenilo, naftilo o similares, de los que se prefiere fenilo. Además, puede estar condensado a un anillo cicloalquilo C_{5-8} . Sin embargo, cuando se condensa con un anillo cicloalquilo, el punto de enlace se presenta en el anillo aromático. Por ejemplo, puede formar un indanilo que tenga el punto de enlace entre las posiciones 4 y 7, o un tetrahidronaftilo que tenga el punto de enlace entre las posiciones 5 y 8.

- 20 El "anillo hetero" es un nombre general que incluye un "anillo heteroaromático" y un "anillo no heteroaromático". El "anillo heteroaromático" significa un anillo heteroaromático monocíclico que es un grupo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroaromático bicíclico en el que los anillos heteroaromáticos monocíclicos se condensan o el anillo heteroaromático monocíclico se condensa con un anillo de benceno, o un anillo heteroaromático tricíclico en el que un anillo hetero aromático bicíclico se condensa con un anillo heteroaromático monocíclico o con un anillo de benceno. Ejemplos ilustrativos del mismo incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furazanilo, piridilo, piranilo, tiopiranilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cromenilo, benzotiopiranilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzodioxepinilo, carbazolilo y similares, y el átomo de nitrógeno y/o átomo de azufre que constituye estos anillos puede estar oxidado. Además, estos anillos se puede saturar parcialmente. Se prefieren piridilo, furilo, tienilo, indolilo o quinolilo.

- 35 El "anillo no heteroaromático" significa un monociclo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado, preferentemente de 5 a 7 miembros, un anillo monocíclico no heteroaromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un anillo bicíclico no heteroaromático en el que los anillos monocíclicos no heteroaromáticos son anillos condensados o un anillo monocíclico no heteroaromático es un anillo condensado con un anillo monocíclico no heteroaromático, un anillo de cicloalquilo C_{5-8} , un anillo de benceno o un anillo heteroaromático. Éstos puede formar un óxido o dióxido a través de la oxidación de los átomos de S o N del anillo o pueden formar un anillo con puente o un anillo espiránico. Ejemplos ilustrativos del mismo incluyen hidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, azepanilo, homopiperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, tetrahidropirimidinilo, cromanilo, dioxoranilo, homomorfolinilo y similares. Se prefiere pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

- 45 El término "puede estar sustituido" significa "no sustituido" o "sustituido con 1 a 5 grupos sustituyentes iguales o diferentes".

- 50 En la presente memoria descriptiva, los sustituyentes aceptables como aquellos para la frase "que puede estar sustituido" incluyen de forma satisfactoria aquellos que se usan de forma rutinaria en la técnica como sustituyentes para los grupos individuales. Además, cuando dos o más grupos están presentes como en el caso de R^0 de $-N(R^0)_2$, los dos grupos respectivos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- 55 Como el grupo sustituyente aceptable de el "alqueno inferior" que puede estar sustituido en R^6 , se puede citar preferentemente el halógeno.

- 60 Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^1 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "alqueno inferior" y el "alqueno inferior" que pueden estar sustituidos en L ; el "alqueno inferior" y "alqueno inferior" que pueden estar sustituidos en R^b ; el "alqueno inferior" que puede estar sustituido en R^c ; el "alqueno inferior" y el "alqueno inferior" que pueden estar sustituidos en R^d ; y el "alqueno inferior", formado por R^4 y R^7 , que puede estar sustituido.

Grupo G^1 : halógeno, $-OR^0$, $-CO_2R^0$ y $-CO_2$ -alqueno inferior-arilo.

- 65 Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^2 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "cicloalquilo" que puede estar sustituido en R^1 ; el "cicloalquilo" que puede estar sustituido en R^4 , el "cicloalquilo" que puede estar sustituido en R^5 ; el "cicloalquilo" que puede estar sustituido en R^b ; el "cicloalquilo", que

puede estar sustituido en R^d ; y el "cicloalquilo", que puede estar sustituido en R^{da} .

Grupo G^2 : halógeno, alquilo inferior, $-OR^0$, $-CO_2R^0$ y $-C(O)$ -arilo.

- 5 Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^3 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "arilo" que puede estar sustituido en R^a ; el "arilo" que puede estar sustituido en R^b ; el "arilo" que puede estar sustituido en R^{ba} ; el "arilo" que puede estar sustituido en R^c ; el "arilo" que puede estar sustituido en R^{da} ; y el "arilo" que puede estar sustituido en R^e .

- 10 Grupo G^3 : halógeno, $-CN$, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, $-CO_2R^0$ y $-O$ -alquilenilo inferior $-CO_2R^0$.

Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^4 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "arilo" que puede estar sustituido en R^d . Grupo G^4 : halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, $-C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-O$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-OC(O)R^0$, $-N(R^0)_2$, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, arilo y grupo heterocíclico. Sin embargo, el arilo y el grupo heterocíclico en el grupo G^4 pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre un grupo Q.

- 20 Grupo Q: halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, oxo y $-CO_2R^0$.

- Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^5 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^4 ; el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^5 ; el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^a ; el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^b ; el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^c ; el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^{ba} ; y el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^e .

Grupo G^5 : halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, oxo, $-CO_2R^0$, alquilenilo inferior- $C(O)R^0$, alquilenilo inferior- CO_2R^0 y $-S(O)_2$ -alquilo inferior.

- 30 Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^6 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^c ; y el "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^{da} . Grupo G^6 : halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, oxo, $-CO_2R^0$, alquilenilo inferior- $C(O)_2R^0$, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, arilo, $-S$ -alquilenilo inferior-arilo y grupo heterocíclico.

- 35 En este sentido, el arilo y el grupo heterocíclico en el grupo G^6 pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo Q mencionado anteriormente.

Preferentemente, un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G^7 se puede citar como el grupo sustituyente aceptable del "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido en R^d .

- 40 Grupo G^7 : halógeno, nitro, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno-alquilo inferior, oxo, $-CO_2R^0$, alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-N(R^0)_2$, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -arilo, arilo, alquilenilo inferior-arilo, grupo heterocíclico, alquilenilo inferior-grupo heterocíclico y $-S$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 .

- 45 En este sentido, el arilo y el grupo heterocíclico en el grupo G^7 pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo Q mencionado anteriormente.

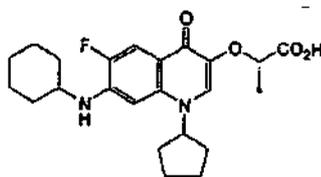
Una realización preferida en la presente invención se muestra a continuación.

- 50 (a) Preferido como R^1 es ciclohexilo o ciclopropilmetilo, más preferentemente ciclohexilo.
 (b) Preferido como R^2 es $-F$.
 (c) Preferido como R^3 es $-H$, $-OH$ o $-F$, más preferido es $-H$.
 (d) Preferido como R^4 es alquilo inferior o cicloalquilo, más preferentemente isopropilo, 3-pentilo o ciclopentilo, adicionalmente preferido es isopropilo, 3-pentilo o ciclopentilo.
 55 (e) Preferido como R^5 es $-N(R^0)C(O)$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-N(R^0)C(O)$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , alquilenilo inferior- CO_2R^0 , alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-O$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-O$ -alquilenilo inferior que puede estar sustituido con $-CO_2R^0$ -arilo, $-O$ -alquilenilo inferior-tetrazolilo, más preferentemente $-N(R^0)C(O)$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , alquilenilo inferior- CO_2R^0 , alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-O$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , $-O$ -alquilenilo inferior que puede estar sustituido con $-CO_2R^0$ -arilo u $-O$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 , adicionalmente preferido alquilenilo inferior- CO_2R^0 u $-O$ -alquilenilo inferior- CO_2R^0 .
 60 (f) Preferido como X es CH .
 (g) Preferido como A es CH .

- 65 Adicionalmente, es más preferido un compuesto que consiste en una combinación de los grupos preferidos de los mencionados anteriormente de (a) a (g).

También, se muestra otra realización preferida del compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) a continuación.

- 5 (1) El compuesto descrito en la fórmula general (I), en la que X es CH.
 (2) El compuesto descrito en (1), en el que R³ es -H, -OH o -F.
 (3) El compuesto descrito en (2), en el que A es CH.
 (4) El compuesto descrito en (3), en el que R¹ es ciclohexilo o ciclopropilmetilo.
 (5) El compuesto descrito en (4), en el que R² es -F.
 10 (6) El compuesto descrito en (5), en el que R⁴ es alquilo inferior o cicloalquilo.
 (7) El compuesto descrito en (6), en el que R⁵ es -N(R⁰)C(O)-alquileo inferior-CO₂R⁰, alquileo inferior-CO₂R⁰, alquilenilo inferior-CO₂R⁰, -O-alquileo inferior-CO₂R⁰, -O-(alquileo inferior que puede estar sustituido con -CO₂R⁰)-arilo u -O-alquilenilo inferior-CO₂R⁰.
 15 (8) Un compuesto descrito en la fórmula general (I), que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-4-oxobutanoico, ácido 5-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-5-oxopentanoico, ácido (2E)-3-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrílico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-3-fenilpropanoico, ácido (2E)-3-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrílico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-3-fenilpropanoico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico, y ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico,
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 25 (9) Un compuesto descrito en la fórmula general (I), que es ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También hay un caso en que los compuestos de la presente invención forman sales y tales sales se incluyen en los compuestos de la presente invención mientras que sean sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos ilustrativos del mismo incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares), o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares), sales con bases inorgánicas que incluyen metales (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio y similares) o con bases orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares), sales de amonio y similares.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico en algunos casos dependiendo de la clase de los grupos sustituyentes, y pueden presentarse isómeros ópticos en base a esto. La presente invención incluye todas las mezclas y formas aisladas de estos isómeros ópticos. También, los tautómeros están presentes en los compuestos de la presente invención en algunos casos y la presente invención incluye las formas separadas de estos isómeros o en las mezclas de los mismos. Además, se incluye también en la presente invención una sustancia marcada, es decir un compuesto en el que al menos un átomo del compuesto de la presente invención se sustituye por un radioisótopo o un isótopo no radioactivo.

Además, se incluyen también determinados tipos de hidrato, solvato y polimorfismo del compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A este respecto, como norma, los compuestos de la presente invención no se limitan a los compuestos descritos en los Ejemplos que se describen posteriormente, y todos los derivados representados mediante la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se incluyen en el presente documento.

55 (Métodos de producción)

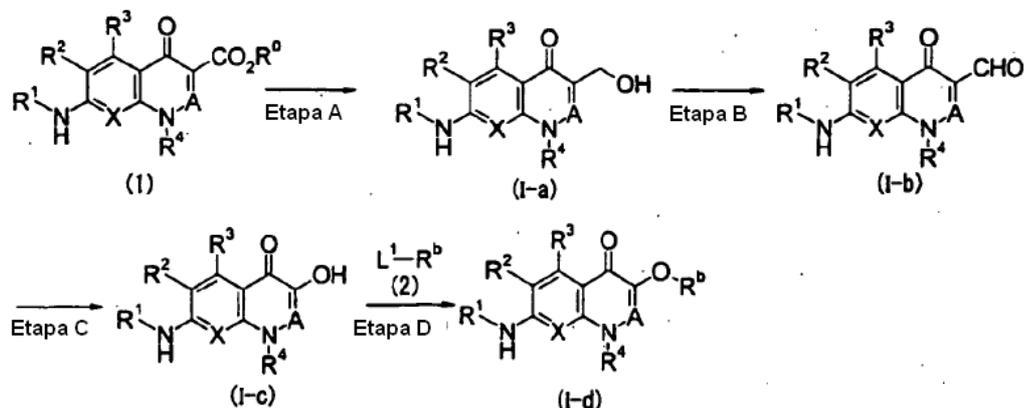
El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden producir mediante el empleo de diversos métodos de síntesis conocidos convencionalmente haciendo uso de las

características en base a su esqueleto básico o clase de grupos sustituyentes. Se ejemplifican métodos típicos de producción a continuación. A este respecto, dependiendo de los tipos de grupo funcional, hay un caso eficaz desde el punto de vista de la producción tecnológica para sustituir dicho grupo funcional con un grupo protector adecuado, es decir un grupo que se puede convertir fácilmente en dicho grupo funcional, en la etapa que va desde los

5

10

Primer método de producción



15 (En las fórmulas, L^1 representa un grupo saliente tal como halógeno, -O-metanosulfonilo, -O-p-toluenosulfonilo o similares. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

(Etapa A)

20 Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-a) de la presente invención mediante la reducción de un compuesto (1).

Como reacción de reducción de esta etapa, se puede utilizar la reacción de reducción de un ácido carboxílico o un éster que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo de enfriamiento hasta calentamiento a reflujo usando una cantidad equimolar o en exceso de un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro diisobutilaluminio, borohidruro sódico o similares, en un disolvente inerte a la

25

30

35

(Etapa B)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-b) de la presente invención mediante la oxidación del compuesto (I-a) de la presente invención.

40

En la reacción de oxidación de esta etapa, se puede usar una reacción de oxidación de alcoholes que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, esto se puede realizar de temperatura ambiente hasta calentamiento usando una cantidad equivalente o en exceso de dióxido de manganeso como agente oxidante, en un disolvente tal como los hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados mencionados anteriormente o

45

(Etapa C)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-c) de la presente invención sometiendo al compuesto (I-b) de la presente invención a una reacción de transposición por oxidación (Baeyer-Villiger) y posterior hidrólisis.

50

La reacción de transposición por oxidación de esta etapa se puede realizar de temperatura ambiente hasta calentamiento usando una cantidad equivalente o en exceso de ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno acuoso o similares como agente de oxidación, en un disolvente inerte a la reacción tal como los hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, ácido acético o agua mencionados anteriormente o similares.

La reacción de hidrólisis de esta etapa se puede realizar usando una reacción de hidrólisis de un éster que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede llevar a cabo de enfriamiento hasta calentamiento en un disolvente de reacción inerte tal como los hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina o agua mencionados anteriormente o similares en presencia de ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o similares o ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético o similares, o en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio o amoníaco o similares.

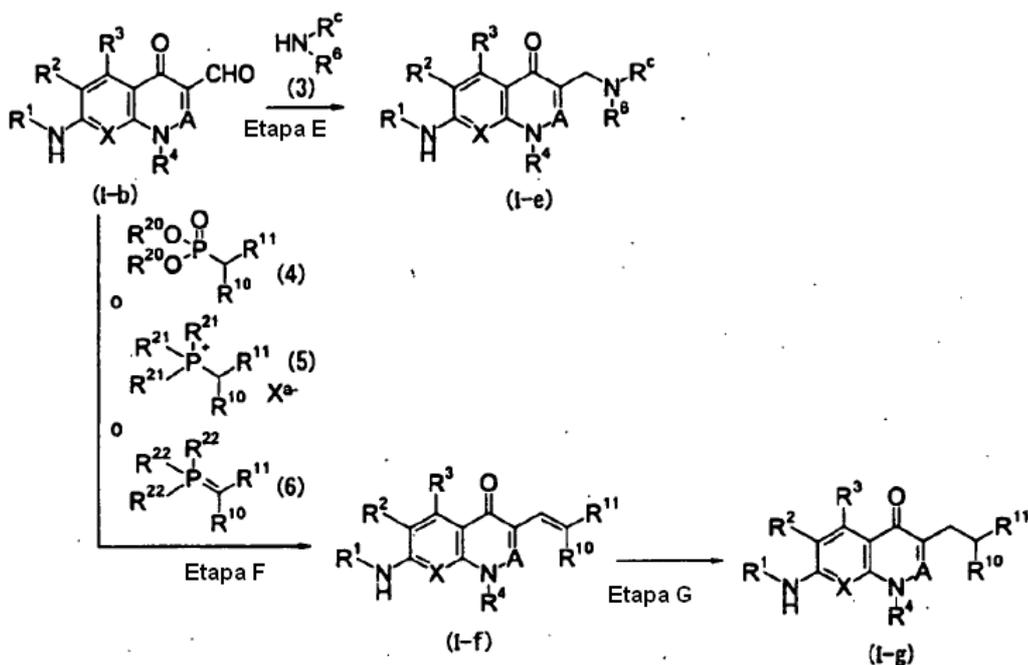
Dependiendo del tipo de compuestos, el compuesto (I-c) se puede obtener en algunos casos en una sola etapa llevándose a cabo la hidrólisis en el transcurso de la reacción de reordenamiento por oxidación

(Etapa D)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-d) de la presente invención sometiendo el compuesto (I-c) de la presente invención a una reacción de sustitución nucleofílica.

La reacción de sustitución nucleofílica de esta etapa se puede realizar usando una cantidad equivalente o en exceso de un compuesto (2), de temperatura ambiente hasta calentamiento en un disolvente tal como los hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP o DMSO mencionados anteriormente o similares, en presencia de una base tal como carbonato potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, trietilamina o similares.

Segundo método de producción



(En las fórmulas, R¹⁰ y R¹¹ significan -H, halógeno, -CO₂R⁰ o alquilo inferior o arilo que pueden estar respectivamente sustituidos y R²⁰ significa una parte residual del reactivo de Horner-Emmons (4), R²¹ significa una parte residual de la sal de fosfonio (5), X^{a-} significa un contra anión Cl⁻, Br⁻ o similares y R²² significa una parte residual del compuesto iluro (6).)

(Etapa E)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-e) de la presente invención sometiendo el compuesto (I-b) de la presente invención a una reacción alquilación reductora.

La reacción de alquilación reductora de esta etapa puede usar una reacción de alquilación reductora que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede citar el método descrito en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course)" editado por La Sociedad Química de Japón, Vol. 20 (1992) (Maruzen) o similares. Es deseable llevar a cabo la reacción de enfriamiento hasta calentamiento a reflujo usando un agente reductor tal como borohidruro sódico, triacetoxi borohidruro sódico o similares sin disolvente o en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes, ésteres que incluyen acetato de etilo o similares, ácido acético o similares. Dependiendo de los compuestos, es ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido orgánico tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o un ácido mineral similar, ácido fórmico, ácido acético o similares o un ácido de Lewis tal como cloruro de titanio (IV), ortotitanato de tetraisopropilo o similares. Además, también se puede llevar a cabo de temperatura ambiente hasta calentamiento en una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria o presurizando usando como catalizador, por ejemplo, paladio-carbono, rodio-carbono, níquel Raney, platino o similares, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, ácido acético o similares. Dependiendo del compuesto, para llevar a cabo un desarrollo suave de la reacción es ventajoso en algunos casos permitir su reacción con un ácido (preferentemente ácido clorhídrico, ácido acético o similares).

(Etapa F)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-f) de la presente invención sometiendo el compuesto (I-b) de la presente invención a una reacción de Homer-Emmons o de Wittig.

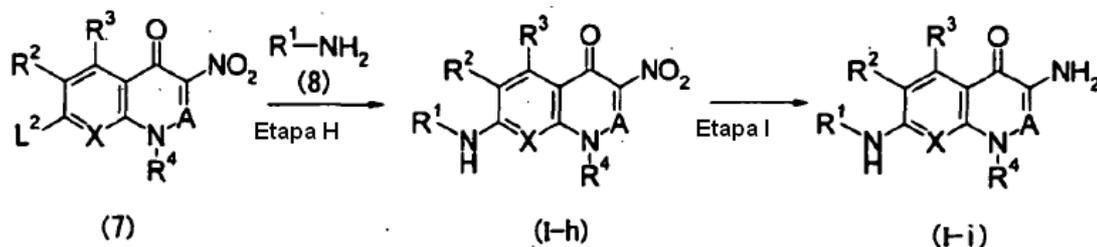
La reacción de Homer-Emmons o de Wittig de esta etapa puede usar un método que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando se usa el reactivo Horner-Emmons (4) o una sal de fosfonio (5), la reacción se puede llevar a cabo de enfriamiento hasta calentamiento usando carbonato potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, n-butil n-butil litio o los alquil litio similares o similares como una base, en un disolvente tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo o similares. También, cuando se usa el compuesto iluro (6), la reacción la reacción se puede llevar a cabo de enfriamiento hasta calentamiento en un disolvente tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo o similares.

(Etapa G)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-g) de la presente invención reduciendo el doble enlace del compuesto (I-f) de la presente invención.

La reacción de reducción de esta etapa puede usar un método que se use generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede llevar a cabo de temperatura ambiente hasta calentamiento en una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria o presurizando usando como catalizador paladio-carbono, níquel Raney, platino o similares, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, ácido acético o similares. Dependiendo del compuesto, para llevar a cabo un desarrollo suave de la reacción es ventajoso en algunos casos permitir su reacción con un ácido (preferentemente ácido clorhídrico, ácido acético o similares).

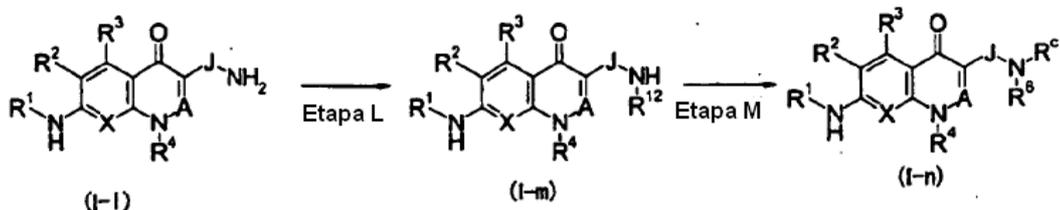
45 Tercer método de producción



(En las fórmulas, L² representa un grupo saliente tal como halógeno, -O-metanosulfonilo, -O-p-toluenosulfonil o similares. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento.)

(Etapa H)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-h) de la presente invención sometiendo un compuesto (7) a una reacción de sustitución nucleofílica.



(En las fórmulas, J representa un enlace sencillo o un alqueno inferior y R¹² es R⁶ o R^c. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento.)

5 (Etapa L)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-m) de la presente invención sometiendo el compuesto (I-1) de la presente invención a una reacción de sustitución nucleofílica o una reacción de alquilación reductora.

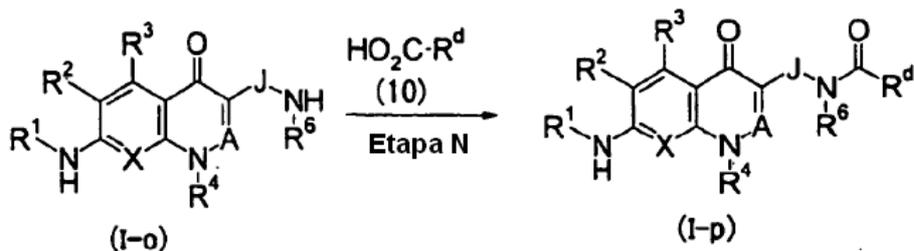
La reacción de sustitución nucleofílica y la reacción de alquilación reductora de esta etapa se pueden llevar a cabo de la misma manera que en la etapa D y la etapa E respectivamente.

15 (Etapa M)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-n) de la presente invención sometiendo el compuesto (I-m) de la presente invención a una reacción de sustitución nucleofílica o una reacción de alquilación reductora.

20 La reacción de sustitución nucleofílica o la reacción de alquilación reductora de esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa D y la etapa E respectivamente.

Sexto método de producción

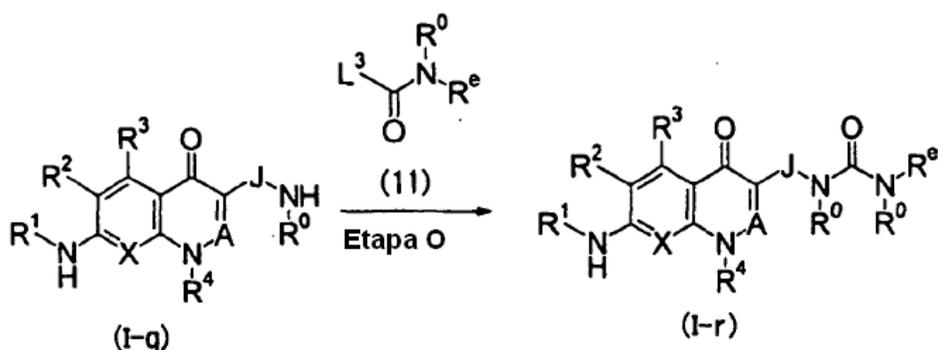


25 (Etapa N)

30 Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-p) de la presente invención mediante una reacción de amidación de un compuesto (I-o) de la presente invención con un compuesto (10) o un derivado reactivo del mismo.

La reacción de amidación de esta etapa puede usar una amidación que se pueda usar generalmente por los expertos en la materia. Particularmente, son adecuados un método que usa un agente de condensación tal como carbonildiimidazol (CDI), hidroclicloruro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC-HCl), dicitlohexilcarbodiimida, difenilfosforil azida, cianuro de dietilfosforilo o similares, un método que se lleva a cabo mediante un anhídrido de ácido mixto usando cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de etilo y similares y un método que se lleva a cabo mediante un haluro de ácido usando cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo o similares. Las condiciones de reacción se pueden seleccionar opcionalmente dependiendo del derivado reactivo y del agente de condensación que se utilicen y esto generalmente se lleva a cabo por enfriamiento, de enfriamiento hasta temperatura ambiente o de temperatura ambiente hasta calentamiento en un disolvente de reacción inerte tal como los hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, DMF, DMSO o similares. Dependiendo de la reacción, es ventajoso en algunos casos llevarla a cabo en presencia de una base orgánica (se usa de forma adecuada trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares) o una sal metálica básica (se usa de forma adecuada carbonato potásico, carbonato de cesio o similares).

45 Séptimo método de producción



(En las fórmulas, L³ representa un grupo saliente tal como -O-alquilo inferior, -O-p-nitrofenilo o similares.)

5 (Etapa O)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (I-r) de la presente invención mediante la formación de una urea de un compuesto (I-q) de la presente invención.

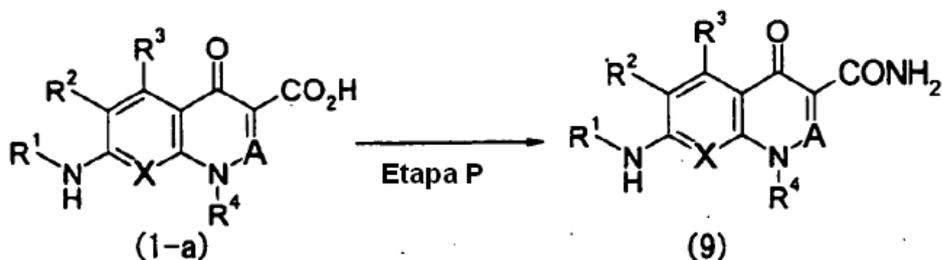
- 10 La reacción de formación de urea se puede llevar de cabo a temperatura ambiente hasta calentamiento usando cantidades equivalentes del compuesto (I-q) y un compuesto (11), o uno de ellos en cantidad de exceso, en un disolvente de reacción inerte tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, DMF, DMSO o similares. Dependiendo de la reacción, en algunos casos es ventajoso llevarla a cabo en presencia de una base orgánica (se usa de forma adecuada trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilainino)piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno o similares) o una sal metálica básica (se usa de forma adecuada carbonato potásico, carbonato de cesio o similares).

Además, varios compuestos representados mediante la fórmula (I) también se pueden producir de forma opcional a partir de los compuestos obtenidos de la manera anterior mediante una combinación de etapas tales como las conocidas de forma convencional como alquilación, acilación, reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y similares, que se pueden emplear generalmente por los expertos en la materia. En particular, los compuestos (I-a), (I-b), (I-c), (I-h), (I-i) y (I-j) de la presente invención también son útiles como productos intermedios de los compuestos de la presente invención.

25 (Síntesis de los compuestos de partida)

Los compuestos de partida que se usan en la producción del compuesto (I) de la presente invención se pueden sintetizar usando los siguientes métodos, métodos conocidos convencionalmente o métodos modificados de los mismos.

30 (Síntesis del material de partida 1)



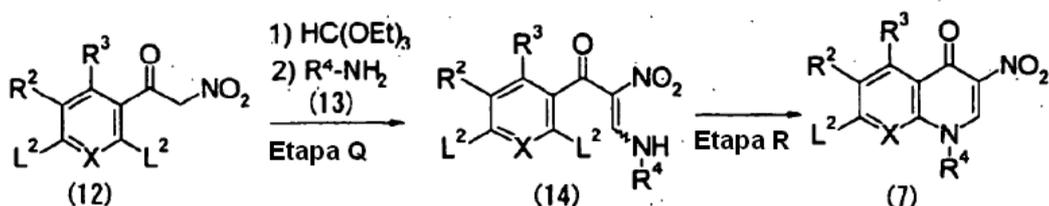
- 35 El compuesto (I-a) se puede producir usando el método descrito en la Referencia 7 de Patente o un método modificado del mismo.

(Etapa P)

- 40 Esta etapa es una etapa en la que se produce el compuesto (9) mediante la amidación del compuesto (I-a).

En lo que se refiere a la reacción de amidación de esta etapa, se puede producir por ejemplo mediante el método descrito en la etapa N.

(Síntesis del material de partida 2)



5 (Etapa Q)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (14) mediante una reacción de condensación de un compuesto (12) con un éster ortofórmico y posterior reacción de eliminación adición mediante un compuesto (13).

10 La reacción de condensación de esta etapa mediante un éster ortofórmico se puede llevar a cabo de temperatura ambiente hasta calentamiento mediante el uso de un reactivo que captura los alcoholes generados a partir del éster ortofórmico que actúe como disolvente tal como anhídrido acético o mediante el uso de un reactivo que captura alcoholes generado a partir del éster ortofórmico en un disolvente de reacción inerte tal como hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos, DMF, DMSO, ésteres, acetonitrilo o similares.

15 La reacción de eliminación adición posterior a la condensación mencionada anteriormente se puede llevar a cabo con enfriamiento, a temperatura ambiente o calentamiento en un disolvente de reacción inerte tal como alcoholes, hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos, DMF, DMSO o similares. En este contexto, la reacción también se puede llevar a cabo usando una cantidad de exceso del compuesto (13). Dependiendo de los
 20 compuestos, en algunos casos es ventajoso llevarla a cabo en presencia de una base orgánica (se usan de forma adecuada trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares) o una sal metálica básica (se usan de forma adecuada carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico o similares).

25 (Etapa R)

Esta etapa es una etapa en la que se produce un compuesto (7) mediante una reacción de ciclación intramolecular del grupo amino del compuesto (14).

30 La reacción de ciclación intramolecular de esta etapa se puede llevar a cabo con enfriamiento, a temperatura ambiente o calentando en un disolvente de reacción inerte tal como hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos, DMF, DMSO o similares. Dependiendo de los compuestos, en algunos casos es ventajoso llevarla a cabo en presencia de una base orgánica (se usan de forma adecuada trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno o similares) o una sal
 35 metálica básica (se usan de forma adecuada carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico o similares).

El compuesto de la presente invención producido de esta manera se aísla y purifica directamente libre o como una sal del mismo mediante la aplicación del tratamiento de formación de una sal en la forma acostumbrada. El
 40 aislamiento y purificación se llevan a cabo mediante el empleo de operaciones de química general tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

Se pueden aislar diversos tipos de isómeros en la forma acostumbrada haciendo uso de la diferencia de las
 45 propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede convertir en un isómero ópticamente puro mediante un método de resolución racémica general que incluye por ejemplo la conversión de sales diastereómeras con un ácido ópticamente activo tal como un ácido tartárico y posterior resolución óptica. También, se puede separar una mezcla diastereómera, por ejemplo, mediante recristalización fraccionada o diversos tipos de cromatografía. Además, también se puede producir un compuesto ópticamente activo usando un compuesto
 50 ópticamente activo apropiado como material de partida.

La composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente activo se prepara usando vehículos y cargas y otros
 55 agentes aditivos generalmente usados en la preparación de productos farmacéuticos. Su administración puede ser tanto por administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, como por administración parenteral mediante inyecciones intravenosas, intramusculares o similar, supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones y similares. Su dosificación se decide de forma opcional teniendo en consideración el síntoma, edad, sexo y similares del sujeto a tratar en respuesta a cada

caso, pero en el caso de administración oral, generalmente es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por día por adulto y esto se administra en una porción o por división en 2 a 4 porciones. También, en el caso de administración intravenosa, se administra en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por adulto, una o dos o más veces por día. Además, en el caso de administración transnasal, se administra en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por adulto, una o dos o más veces por día.

Como la composición sólida para administración oral mediante la presente invención, se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En tal composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, silicato de aluminio y magnesio o similares. De acuerdo con la forma acostumbrada, la composición puede contener otros agentes aditivos distintos del diluyente inerte, tales como lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio o similares), agente desintegrante (por ejemplo, glicolato celulosa de calcio o similares), un agente estabilizador, agente solubilizador y similares. En caso necesario, los comprimidos o las píldoras se pueden cubrir con una cobertura de azúcar o una película de una sustancia gástrica o entérica, tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o similares.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares y contiene un diluyente inerte generalmente usado tal como agua purificada o etanol EtOH. Además del diluyente inerte, esta composición puede contener un agente hidratante, un agente de suspensión y agentes auxiliares similares, así como edulcorantes, sabores, aromatizantes y antisépticos.

Como las inyecciones para administración parenteral, se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas y no acuosas asépticas. Como las soluciones acuosas y suspensiones se incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Como las soluciones no acuosas y suspensiones, por ejemplo, existen propilenglicol, polietilenglicol, aceite de oliva o aceites vegetales similares, EtOH o alcoholes similares, polisorbato 80 y similares. La composición puede contener adicionalmente agentes auxiliares tales como un antiséptico, un agente hidratante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, un agente solubilizante o similares. Éstos se esterilizan por ejemplo mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, una mezcla de un germicida o irradiación. Éstos también se pueden usar mediante la producción de composiciones sólidas estériles y disolviéndolas en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Se verificaron actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención mediante los siguientes ensayos.

Método de ensayo (1) ensayo de medida de la actividad de inhibición de agregación plaquetaria humana

Se recogió una muestra de sangre de voluntarios sanos (adultos macho) usando una jeringa que contenía 1/10 en volumen de una solución de citrato sódico al 3,8% y se centrifugó a 160 x g durante 10 minutos, separando de ese modo el plasma rico en plaquetas (PRP) del sobrenadante. La sangre residual después de la recogida del PRP se centrifugó a 1800 x g durante 10 minutos para separar el plasma pobre en plaquetas (PPP). El número de plaquetas en el PRP se midió mediante un contador de células sanguíneas automático (M EK-6258, Nihon Kohden Corp.) y el número de plaquetas se ajustó después a 3×10^8 / ml mediante la adición de PPP al PRP y se usó en el siguiente ensayo. El ADP como inductor de la agregación plaquetaria se compró a MC Medical. La agregación plaquetaria se midió usando un agregómetro (MCM Hematracer 212; MC Medical). Esto es, se incubaron 80 μ l de PRP de 3×10^8 plaquetas/ ml y 10 μ l una solución del compuesto de ensayo o un disolvente (DMSO al 10% o DMSO al 10% - hidroxipropil- β -ciclodextrina al 9% - d-manitol al 4,5%) a 37 °C durante 1 minuto y después se añadieron 10 μ l de ADP (50 μ M) para inducir la agregación plaquetaria y se registraron los cambios en la luz transmitida durante cinco minutos. Se calculó la relación de inhibición usando el área bajo la curva de agregación plaquetaria como un índice. Se muestran los resultados a 10 μ M (concentración final) de compuestos de la presente invención en la Tabla 1.

En este contexto, REx representa número de ejemplo de referencia y Ex el número de compuesto de Ejemplo. Además, Ejemplo de Referencia y 2 son los compuestos de Ejemplo descritos en la Referencia 7 de Patente mencionada anteriormente y se produjeron de acuerdo con el método descrito en dicha referencia de patente.

Ejemplo de Referencia 1 (Ejemplo 467 de la Referencia de Patente 7)

Ácido 4-([7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonil)amino)butanoico

Ejemplo de Referencia 2 (Ejemplo 6 de la Referencia de Patente 7)

Ácido ([7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonil)amino)acético

[Tabla 1]

Compuesto a ensayar	Inhibición %
REx 1	64
REx 2	79
Ex 2	93
Ex 76	94
Ex 80	92
Ex 82	89
Ex 87	92
Ex 114	85
Ex 125	91
Ex 146	83
Ex 202	94
Ex 261	97
Ex 271	91
Ex 297	89
Ex 321	93
Ex 354	85
Ex 380	89
Ex 407	84

Método de ensayo (2) ensayo de sustitución para la unión de P2Y12 humano con 2-metil-tio-ADP (2-MeS-ADP)

- 5 Se inoculó una célula C6-15 en una placa petri de 10 cm con una densidad de 1×10^6 células usando medio DMEM y se cultivó durante 1 día y después se hizo una transferencia de los genes de 8 µg de un plásmido pEF-BOS-dfhr-humano P2Y12 y 0,8 µg de pEF-BOS-neo (Nucleic Acid Res., 18, 5322, 1990) usando un reactivo de transfección (LipofectAMINE 2000; fabricado por GIBCO BRL).
- 10 24 horas después de la operación de transferencia de genes mencionada anteriormente, se recuperaron las células con los genes transferidos, se suspendieron en medio DMEM complementado con 0,6 mg/ml de G 418 (fabricado por GIBCO BRL) y después se diluyeron en serie y se inocularon de nuevo en una placa petri de 10cm. Las colonias que aparecieron después de 2 semanas se obtuvieron individualmente y se usaron en el ensayo siguiente como células C6-15 de expresión de proteína P2Y12 (documento W0 02/36631, Mol. Pharmacol., 60, 432, 2001).
- 15 Después del cultivo de células C6-15 de expresión de proteína P2Y12, se recuperaron las células. Las células se lavaron con PBS y después se suspendieron en 20 ml de Tris-HCl (pH 7,4) con 5 mmol/l de EDTA y un conjunto de cóctel de inhibidor de proteasa Complete™ (fabricado por Boehringer-Mannheim) y se homogeneizó usando Polytron. Después de llevar a cabo ultracentrifugación, el precipitado se suspendió en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con
- 20 EDTA 1 mM, NaCl 100 mM y Complete™ y esto se usó como fracción de membrana.
- Una porción de 100 µl la fracción de membrana de células C6-15 de expresión de proteína P2Y12 (100 µg/ ml) obtenida anteriormente se mezcló con 1,5 µl de una solución del compuesto de ensayo y 50 µl de [³H]-2-MeS-ADP 0,75 nM (80 Ci/mmol, fabricado por Amersham Pharmacia Biotech) o [³³P]-2-MeS-ADP 0,75 nM (2100 Ci/mmol, fabricado por Perkin Elmer), se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con NaCl 100 mM y MgCl₂ 50 mM y después se recuperó en un filtro de cristal usando una cosechadora de células. Se añadió un microcristal de centelleo al filtro de cristal y se midió la radiactividad usando un contador de centelleo líquido. Aquellos a los que se añadió sólo el disolvente y se añadieron 1,5 µl de ADP250 µM en el ensayo mencionado anteriormente al mismo tiempo se consideraron como unión total y unión no específica y se midió su radioactividad.
- 30 Considerando la unión total y la unión no específica como relaciones de inhibición 0 % y 100 % respectivamente, se calculó la relación de inhibición (%) de cada compuesto a ensayar. Los resultados a 30 nM (concentración final) de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto a ensayar	Inhibición %
REx 1	76
REx 2	86
Ex 2	89
Ex 80	89
Ex 82	65
Ex 87	87
Ex 114	92
Ex 125	83
Ex 146	92
Ex 196	86
Ex 202	82
Ex 261	67
Ex 271	80
Ex 321	73
Ex 324	92
Ex 380	96
Ex 407	72
Ex 488	35

Método de ensayo (3) ensayo de inhibición de la agregación plaquetaria en ratas y medida de la concentración del compuesto del ensayo en plasma

5

Por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico al compuesto de la presente invención, se preparó una solución acuosa o suspensión de metil celulosa al 0,5%. El líquido preparado de esta manera se administró oralmente usando una sonda en una rata macho SD (5 a 7 semanas de edad) después de 12 horas o más de ayuno. Después de 2 horas de la administración del compuesto, se recogió sangre usando una jeringa con 1/10 en volumen de una solución de citrato sódico al 3,8%. De la misma manera que en el método de Ensayo (1), se prepararon PPP y PRP de 3×10^8 plaquetas/ ml. Una porción de 90 μ l de PRP de 3×10^8 plaquetas/ ml se incubó a 37 °C durante 1 minuto y se añadieron después 10 μ l de ADP (50 μ l) a esto para inducir la agregación plaquetaria y se registraron los cambios en la luz transmitida durante 5 minutos. Se calculó la relación de inhibición usando el área bajo la curva de agregación plaquetaria como un índice.

10

15

Se midió la concentración en plasma usando el PPP preparado anteriormente. Para preparar una curva estándar, también se separó un PPP de una rata SD a la que no se administró el compuesto, y también se prepararon aquellos en que el compuesto de la presente invención se diluyó en serie con este PPP (de 30 μ M a 0,0003 μ M en la concentración final: se selecciona opcionalmente en respuesta a cada compuesto). Se mezcló una porción de 100 μ l del PPP de una a la que se administró el compuesto de la presente invención y se mezcló el PPP que contenía el compuesto diluido de la presente invención con el mismo volumen de agua destilada y se añadió adicionalmente a esto ácido tricloroacético al 5% y se mezcló. Después de permitir reposar en hielo durante 10 minutos, se recuperó el sobrenadante mediante una operación de centrifugación. El sobrenadante se neutralizó por adición de 3 μ l de base Tris2 M a esto y se mezcló. Se mezcló una porción de 150 μ l de la fracción de la membrana celular C6-15 de la proteína de expresión P2Y12 (200 μ g/ml) con 50 μ l de este PPP tratado con ácido tricloroacético (dependiendo del compuesto, se usó el PPP diluido con Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) conteniendo NaCl 100 mM y MgCl₂ 50 mM). Adicionalmente, se añadieron a esto 50 μ l de [³H]-2-MeS-ADP 0,75 nM (80 Ci/mmol, fabricado por Amersham Pharmacia Biotech) o [³³P]-2-MeS-ADP 0,75 nM (2100 Ci/mmol, fabricado por Perkin Elmer) y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) conteniendo NaCl 100 mM y MgCl₂ 50 mM, seguido de la recuperación en un filtro de cristal usando un cosechador celular. Se añadió un microcristal de centelleo al filtro de cristal y se midió la radiactividad usando un contador de centelleo líquido. Usando la curva de inhibición de unión calculada a partir de los resultados medidos derivados del PPP conteniendo el compuesto diluido en serie de la presente invención como curva estándar, la concentración del compuesto de la presente invención en PPP se convirtió a partir de los resultados medidos derivados de la rata a la que se administró el compuesto de la presente invención.

20

25

30

35

Los resultados se muestran en la Tabla 3. Como resultado de la evaluación mediante el método mencionado anteriormente, se puso de manifiesto que el compuesto de la presente invención muestra buena actividad de la inhibición plaquetaria mediante administración oral y también muestra buena farmacocinética.

5

[Tabla 3]

Compuesto a ensayar	Dosificación mg/kg	Inhibición %
REx 1	30	11
REx 2	30	-7
Ex 82	10	75
Ex 87	10	72
Ex 114	3	66
Ex 125	30	89
Ex 146	30	72
Ex 271	30	89
Ex 297	30	48
Ex 380	30	74
Ex 407	30	54

Ejemplos

10 La presente invención se describe ilustrativamente en base a ejemplos, pero la presente invención no se limita por estos ejemplos. En este contexto, ya que se incluyen nuevas sustancias en los compuestos de partida para usar en los Ejemplos, los métodos de producción a partir de tales compuestos de partida se describen como ejemplos de producción.

15 En este contexto, los símbolos en los ejemplos de producción y en los Ejemplos representan los siguientes significados (lo mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento). Rf: número de ejemplo de producción, Ej: número de Ejemplo, N°: número de compuesto, Datos: datos físicos (Sal: sal (Sin descripción significa forma libre y la cifra delante del componente ácido muestra la relación de composición. Por ejemplo, cuando se describe 2HCl, muestra que el compuesto es dihidrocloruro. Oxa: oxalato, TFA: trifluoroacetato)), RMN: δ (ppm) del pico característico en RMN ^1H , EI: EI-MS (M^+ a menos que se indique otra cosa), FAB: FAB-MS (Pos) ($M^+ + 1$ a menos que se indique otra cosa), ESI: ESI-MS (Pos) ($M^+ + 1$ a menos que se indique otra cosa), ACPI: ACPI-MS (Pos) ($M^+ + 1$ a menos que se indique otra cosa), ESI(Neg): ESI-MS (Neg) ($M^- - 1$ a menos que se indique otra cosa), FAB(Neg): FAB-MS (Neg) ($M^- - 1$ a menos que se indique otra cosa), Me: metilo, Et: etilo, nPr, propilo normal, iPr: isopropilo, cPr: ciclopropilo, nBu: butilo normal, iBu: isobutilo, tBu: terc-butilo, cBu: ciclobutilo, cPen: ciclopentilo; cHex: ciclohexilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Ac: acetilo, Bz: benzoilo, TBDMS: terc-butildimetilsililo. Sin: método de producción (La cifra muestra que, del mismo modo que el compuesto de ejemplo tiene el número como su número de Ejemplo, se produjo usando el material de partida correspondiente. Cuando se añade Rf delante de esta cifra, muestra que, del mismo modo que el compuesto de ejemplo de producción tiene el número como su número de ejemplo de producción, se produjo usando el material de partida correspondiente. Cuando se escriben dos o más cifras, muestra que se produjo llevando a cabo los métodos de producción correspondientes partiendo de la primera cifra.), RSin: método de producción (La cifra muestra que, del mismo modo que el compuesto ejemplo tiene el número como su número de Ejemplo, se produjo usando el material de partida correspondiente. Cuando se añade E delante de esta cifra, muestra que, del mismo modo que el compuesto ejemplo de producción tiene el número como su número de ejemplo de producción, se produjo usando el material de partida correspondiente.)

35

Ejemplo de producción 1

40 Se añadieron 2,6 g de 1,1'-carbonildiimidazol a una suspensión de 4,0 g de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en 30 ml de DMF, seguido de agitación a 100 °C durante 13,5 horas. A esto se añadieron 10 ml de amoníaco líquido al 28% enfriando con hielo, seguido de agitación enfriando con hielo durante 75 minutos y a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió etanol y se llevó a cabo calentamiento a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogieron los materiales insolubles mediante filtración y se secaron para obtener 3,7 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida.

45

Ejemplo de producción 2

Se añadieron 0,87 ml de trietilamina y 0,4 ml de cloroformiato de isobutilo a una solución de 1,0 g de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en 20 ml de diclorometano a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. Después, a esto se añadieron 315 mg de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y cloruro de amonio acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y posterior filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 950 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida.

Ejemplo de producción 3

Se disolvieron 5 g de 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorofenil)etanona en 100 ml de anhídrido acético y se añadieron a esto 4,0 ml de ortoformiato de trietilo a temperatura ambiente, seguido de agitación a 130 °C durante 3 horas y de concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de diclorometano y se añadió una solución de 2,5 ml de ciclopentilamina en 50 ml de diclorometano enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 80 ml de 1,4-dioxano y se añadió una solución de 3,6 ml 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno en 20 ml de dioxano a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Vertiendo la mezcla de reacción resultante en agua helada y recogiendo los materiales insolubles mediante filtración, se obtuvieron 1,8 g de 1-ciclopentil-6,7-difluoro-3-nitroquinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo de producción 4

Con refrigeración en hielo, se añadieron 11,5 g de triacetoxiborohidruro sódico en pequeñas porciones a una solución de 4,0 g de 3,4,5-trifluoroanilina y 3,6 ml de ciclopentanona en 150 ml de dicloroetano y 3,1 ml de ácido acético y, después de elevar a temperatura ambiente, se agitó durante 3,5 horas. Se añadió a esto hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo y posterior secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,4 g de N-ciclopentil-3,4,5-trifluoroanilina.

Ejemplo de producción 5

Se añadieron 3,2 ml de (etoximetileno)malonato de dietilo a 3,3 g de N-ciclopentil-3,4,5-trifluoroanilina, seguido de agitación a 130 °C durante 4 horas. Mediante purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 2,2 g de {[ciclopentil(3,4,5-trifluorofenil)amino]metileno}malonato de dietilo.

Ejemplo de producción 6

Se añadieron 5,7 g de ácido polifosfórico a 2,2 g de {[ciclopentil(3,4,5-trifluorofenil)amino]metileno} malonato de dietilo, seguido de agitación a 140 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se recogieron los materiales insolubles mediante filtración. Se disolvió esto en cloroformo, se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, se evaporó el disolvente para obtener 1,4 g de 1-ciclopentil-5,6,7-trifluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo.

Ejemplo de producción 7

Se añadió ácido hidroflobórico al 42% a 1,1 g de 1-ciclopentil-5,6,7-trifluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, seguido de calentamiento a 90 °C durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los materiales insolubles así formados se recogieron mediante filtración y se secaron para obtener 1,4 g de un compuesto de boro. Se añadieron a 1,4 g de este compuesto de boro 15 ml de DMSO y 0,97 ml de ciclohexilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración. Después del secado, a esto se añadieron 30 ml de etanol y 15 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de agitación a 80 °C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se retiraron mediante filtración, se añadieron agua y éter dietílico al filtrado para llevar a cabo la separación de las fases y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la fase acuosa. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó para obtener 1,0 g de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-5,6-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

Ejemplo de producción 8

Con refrigeración en hielo, se añadieron 3,2 ml de n-butil litio (solución 1,60 M en hexano) a una solución de 0,58 ml de alcohol bencílico en 2,4 ml de THF, seguido de agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión

reducida, seguido de la adición de 8,0 ml de tolueno para conseguir una suspensión. La suspensión preparada se añadió a una suspensión de 400 mg de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-5,6-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en tolueno, que se preparó en un recipiente separado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y posterior filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante recristalización del residuo resultante usando acetato de etilo, se obtuvieron 400 mg de ácido 5-(benciloxi)-7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

10 Ejemplo de producción 9

Se disolvieron 900 mg de 1-ciclopentil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo en 6,4 ml de ácido acético y se añadieron 0,8 ml de ácido clorhídrico 6 M, seguido de agitación durante una noche a 120 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para obtener 710 mg de ácido 1-ciclopentil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

Ejemplo de producción 10

Se añadieron con refrigeración en hielo 1,02 g de hidrocloreto de 1-ciclobutiletilamina y 1,05 ml de trietilamina a una solución de 2,0 g de 2-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-etoxiacrilato de etilo en 15 ml de THF, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante, seguido de la extracción con éter y lavado con agua y cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se llevó a cabo concentración a presión reducida. Se añadieron con refrigeración en hielo 315 mg de hidruro sódico al 55% a 30 ml de solución del residuo resultante en dioxano, seguido de agitación durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y lavado con agua y cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior concentración a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,13 g de 1-(1-ciclobutiletil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo.

30 Del mismo modo que en los Ejemplos de producción 1 a 10, los compuestos de Ejemplo de producción 11 a 27 mostrados en las Tablas 4 a 9 se produjeron usando las correspondencias materiales de partida, respectivamente. Las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplo de producción se muestran en las Tablas 4 a 9.

35 Ejemplo 1

Se disolvieron 250 mg de 3-amino-7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona y 127 mg de ácido 4-etoxi-4-oxobutanoico en 20 ml de DMF y se añadieron 170 mg de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 160 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Mediante la adición de agua a la mezcla de reacción y la recogida de los materiales insolubles mediante filtración, se obtuvieron 220 mg de 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-4-oxobutanoato de etilo.

Ejemplo 2

Se disolvieron 200 mg de 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]imino]-4-oxobutanoato de etilo en 2,0 ml de THF y 2,0 ml de etanol, y se añadieron 1,3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición a esto de ácido clorhídrico 1 M y agua, se recogieron los materiales insolubles mediante filtración para obtener 180 mg de ácido 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-4-oxobutanoico.

Ejemplo 3

Se disolvieron 200 mg de {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil} fosfonato de dietilo en 2,0 ml de cloroformo y se añadieron 0,4 ml de bromotrimetilsilano, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió etanol a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante y se recogieron los materiales insolubles mediante filtración para obtener 120 mg de hidrobromuro del ácido {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil}fosfónico

Ejemplo 4

Se añadieron 169 mg de triacetoxiborohidruro sódico a una solución de una mezcla de 142 mg 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 10 ml de 1,2-dicloroetano y 0,05 ml de ácido acético, y 66 mg de 4-aminofenol, seguido de agitación durante 24 horas. Se añadió a esto hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y

la posterior filtración, se llevó a cabo una concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y después se cristalizó en acetato de etilo para obtener 46 mg de [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-((4-hidroxifenil)amino)metil]quinolin-4(1H)-ona.

5 Ejemplo 5

Se disolvieron 250 mg de hidrocloreuro de 3-(aminometil)-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona en 25 ml de THF y se añadieron en este orden 0,11 ml de (2-oxopropil)fosfonato de dietilo, 123 mg de triacetoxiborohidruro sódico, 0,16 ml de trietilamina y 1,25 ml de ácido acético, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración y después se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 135 mg de [2-((7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)amino]propil]fosfonato de dietilo.

15 Ejemplo 6

Se disolvieron 170 mg de 4-((7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)butanoato de etilo en 2,0 ml de piridina, y se añadieron 0,040 ml de anhídrido acético, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 165 mg de 4-(acetil((7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)butanoato de etilo.

25 Ejemplo 7

Se disolvieron 180 mg de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 3,0 ml de diclorometano y se añadieron 140 mg de hidrocloreuro de 3-aminopropanoato de etilo y 0,15 ml de piridina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 180 mg de 3-((4-nitrofenoxi)carbonil)amino]propanoato de etilo. Se disolvieron 180 mg de 3-((4-nitrofenoxi)carbonil)amino]propanoato de etilo en 2,0 ml de diclorometano y se añadieron 220 mg de 3-amino-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona y 0,15 ml de piridina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 120 mg de 3-((7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)amino)carbonil)amino]propanoato de etilo.

40 Ejemplo 8

Se disolvieron 287 mg de [(5-cloro-2-tienil)sulfonil]carbamato de etilo en 5,0 ml de tolueno y se añadieron 250 mg de 3-amino-7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropilquinolin-4(1H)-ona, seguido de agitación durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, se añadió acetato de etilo y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración, obteniendo de ese modo 280 mg de 5-cloro-N-((7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)amino)carbonil)tiofen-2-sulfonamida.

Ejemplo 9

Se disolvieron 224 mg de hidrocloreuro de 2-amino-N-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acetamida en 5,0 ml de DMF y se añadieron 228 mg de carbonato potásico y 0,18 ml de bromoacetato de etilo, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración para obtener 35 mg de 2,2'-((2-((7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)amino)-2-oxoetil)imino]diacetato de dietilo.

Ejemplo 10

Se disolvieron 150 mg de [7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]acetato de etilo en 3,0 ml de THF y se añadieron 0,060 ml de trietilamina y 0,060 ml de 5-cloro-5-oxopentanoato de etilo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 199 mg de 5-[[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](2-etoxi-2-oxoetil)amino]-5-oxopentanoato de etilo.

Ejemplo 11

5 Se disolvieron 200 mg de (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-i-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrilato de etilo en 4,0 ml de etanol y se añadieron 50 mg de paladio-carbono, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando celita y se concentró a presión reducida para obtener 200 mg de (3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]propanoato de etilo.

Ejemplo 12

10 Se añadieron 213 µl de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de 263 mg de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de bencilo y 270 mg de trifenilfosfina en 5,0 ml de diclorometano a 0 °C, seguido de agitación durante 15 minutos. Después, se añadieron a esto 177 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(hidroximetil)quinolin-4(1H)-ona, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con EtOAc y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después que secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 160 mg de (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-3-fenilpropanoato de bencilo.

Ejemplo 13

20 Se añadieron 690 mg de carbonato potásico y 363 mg de 4-fluorobenzonitrilo a una solución de 344 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-hidroxiquinolin-4(1H)-ona en 10 ml de DMF, seguido de agitación durante una noche a 80 °C. Después de la finalización de la reacción y posterior enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 100 mg de 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]benzonitrilo.

Ejemplo 14

30 Se añadieron 5,0 ml de etanol y 1,5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 6 M a 93 mg de 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]benzonitrilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 días. Después de un periodo de refrigeración, el sistema de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Mediante la cristalización del sólido resultante a partir de acetato de etilo-hexano, se obtuvieron 65 mg de ácido 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]benzoico.

Ejemplo 15

40 Se disolvieron 840 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 40 ml de cloroformo y se añadieron 0,47 ml de cianuro de trimetilsililo y 0,05 ml de trietilamina enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de añadir adicionalmente 0,06 ml de cianuro de trimetilsililo, se añadieron a esto adicionalmente 0,06 ml de cianuro de trimetilsililo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado resultante se filtró y se lavó con cloroformo para obtener un sólido. El sólido resultante se disolvió en 13 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de agitación a 100 °C durante 2,5 horas. Después de un periodo de refrigeración a temperatura ambiente, se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un producto en bruto de ácido [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)acético. El producto en bruto resultante se lavó con agua:metanol (1:2) y acetato de etilo. Se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al sólido resultante para llevar a cabo la operación de separación de fase. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la fase acuosa, seguido de la extracción con acetato de etilo y la concentración a presión reducida. Se añadió un disolvente mixto de THF y agua al residuo resultante y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración para obtener 149 mg de ácido [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)acético.

Ejemplo 16

60 Se disolvieron 52 mg de ácido [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)acético en 10 ml de metanol y 0,4 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavado con cloruro sódico acuoso saturado y concentración a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en metanol acuoso para obtener 53 mg de [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)acetato de metilo.

Ejemplo 17

Se disolvieron 146 mg de [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)acetato de metilo en 10 ml de THF y se añadieron 46 mg de hidruro sódico al 60% con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 58 µl de bromoacetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron adicionalmente 46 mg de hidruro sódico al 60% y 10 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron a ésto 58 µl de bromoacetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se llevó a cabo la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 66 mg de [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](2-etoxi-2-oxoetoxi)acetato de metilo.

Ejemplo 18

Se disolvieron 13 g de {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil} fosfonato de dietilo en 150 ml de cloroformo y 27,2 ml de bromotrimetilsilano, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió etanol a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida. Se añadieron una solución de hidróxido sódico acuoso 1 M y éter al residuo resultante para llevar a cabo la operación de separación de fase. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, los materiales insolubles se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para obtener 10,32 g de ácido {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil}fosfónico.

Ejemplo 19

Se disolvieron 428 mg de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en 5 ml de THF y se añadieron 1,2 ml de una solución 1,6 M de n-butil litio en hexano con refrigeración en hielo en una atmósfera de argón, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A ésto se añadió con refrigeración en hielo una solución de 178 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 5 ml de THF, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de dioxano y se añadieron 5 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico enfriada en hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 239 mg de un producto en bruto de [7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acetaldehído. El producto en bruto resultante se disolvió en 10 ml de etanol y se añadieron 75 mg de borohidruro sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en acetato de etilo para obtener 18 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(2-hidroxietil)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 20

Se disolvieron 856 mg de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en 10 ml de THF y se añadieron 1,8 ml de una solución 1,6 M de n-butil litio en hexano con refrigeración en hielo en una atmósfera de argón, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a ésto con refrigeración en hielo una solución de 356 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 10 ml de THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener 552 mg de un producto en bruto de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[2-metoxivinil]quinolin-4(1H)-ona. Se disolvieron 159 mg del producto en bruto resultante en 14 ml de dioxano y se añadieron 7 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 6 ml de 2-metil-2-propanol, 1 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua. Después, se añadieron enfriado en hielo 0,26 ml de 2-metil-2-buteno, 78 mg de dihidrato de dihidrogenofosfato sódico y 228 mg de una solución acuosa de clorito sódico al 79%, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en acetato de etilo para obtener 5 mg de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acético.

Ejemplo 21

Se disolvieron 199 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)quinolin-4(1H)-ona en 11 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron 257 mg de trifetilfosfina y 405 mg de tetrabromuro de carbono a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo, después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para obtener 78 mg de 3-(4-bromobutil)-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona.

10 Ejemplo 22

A 557 mg de 3-(4-bromobutil)-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona se añadieron 5 ml de trietilfosfita, seguido de agitación a 160 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener 240 mg de {4-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]butil}fosfonato de dietilo.

Ejemplo 23

A 2 ml de una solución 2 M de cloruro de isopropil magnesio en THF se añadieron 2 ml de THF y, a -78 °C, 0,71 ml de [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 minutos. Una solución de 358 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 10 ml de THF se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y, después de elevar gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente, ésto se agitó durante 2,5 horas. Se añadió cloruro sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol al residuo, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado resultante se evaporó a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna, se obtuvieron 257 mg de {2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-1,1-difluoro-2-hidroxietil}fosfonato de dietilo.

30 Ejemplo 24

Se disolvieron 1,0 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 20 ml de DMF y se añadieron 2,0 g de carbonato potásico y 2,8 ml de (dietoxifosforil)acetato de etilo, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y después los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 1,2 g de (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrilato de etilo.

Ejemplo 25 y Ejemplo 26

Se disolvieron 500 mg de ácido {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil}fosfónico en 10 ml de acetonitrilo y se añadieron en este orden 86 mg de yoduro sódico, 0,51 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 194 mg hidrógenosulfato de tetrabutylamonio y 0,53 ml de pivalato de clorometilo, seguido de agitación durante una noche a 80 °C. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 400 mg de {(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]vinil}fosfonato de bis{(2,2-dimetilpropanoíl)oxi}metilo (Ejemplo 25) y 190 mg de {{{(E)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinil]vinil}(hidroxi)fosforil}oxi} pivalato de metilo (Ejemplo 26).

50 Ejemplo 27

A una solución de 144 mg de 7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-4(1H)-ona en 5,0 ml de DMF se añadieron 313 mg de carbonato potásico y 100 µl de bromoacetato de etilo en ese orden, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro y la posterior evaporación a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 159 mg de {7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il}oxi} acetato de etilo.

60 Ejemplo 28

A una solución de (2-{[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo en 2,9 ml de dioxano se añadieron 3,0 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 550 mg de hidroccloruro de 2-amino-N-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acetamida.

Ejemplo 29

A una solución de 15,0 g de ácido 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en 90 ml de DMF se añadieron 9,9 g de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a 80 °C durante 24 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, se añadieron 1,9 g de borohidruro sódico a 0 °C a una solución del sólido resultante en una mezcla de 200 ml de THF y 100 ml de agua, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua, el disolvente se evaporó a presión reducida, y los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 13,8 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(hidroximetil)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 30

Después de la adición de 0,32 ml de DMSO a una solución de 0,20 ml de dicloruro de oxalilo en 7,0 ml de diclorometano a -78 °C y agitación durante 30 minutos, se añadió una solución de 330 mg de N-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-2-(hidroximetil)butanamida en diclorometano a -78 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Después, se añadieron a esto 1,2 ml de trietilamina, y la temperatura se elevó de -78 °C a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloruro sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo 320 mg de un producto en bruto de N-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-2-formilbutanamida. A una solución de 320 mg del producto en bruto resultante en 6,4 ml de diclorometano se añadieron 290 mg de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Mediante la evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida y la purificación de la mezcla resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 220 mg de (2E)-4-({ [7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino}carbonil)hex-2-enoato de metilo.

Ejemplo 31

A una solución de 400 mg de 3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]propanoato de etilo en 8 ml de THF se añadieron 40 mg de hidruro de litio y aluminio a 0 °C, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de filtración a través de celita. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 288 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(3-hidroxipropil)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 32

A una solución de 300 mg de {[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi}acetonitrilo en 5 ml de 1,4-dioxano se añadieron 0,8 ml de azida de tributil estaño, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron una solución de hidróxido sódico 1 M y éter, seguido de la operación de separación de fase. Se añadió a la fase acuosa ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante la adición de éter al residuo resultante y la recogida de los materiales insolubles por filtración, se obtuvieron 70 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 33

A una suspensión de 3,69 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en 30 ml de diclorometano se añadieron a -78 °C 7,0 ml de trietilamina y una solución de 4,0 ml de anhídrido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano. Después de elevar la temperatura gradualmente, se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la adición de agua, se extrajo con cloroformo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Después de la adición de un disolvente mixto de 30 ml de THF, 30 ml de metanol y 10 ml de agua al sólido resultante, se añadieron a esto 2,3 g de carbonato potásico con refrigeración en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, se añadieron a esto 1,0 g de carbonato potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro y posterior filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante lavado del residuo resultante con acetato de etilo, se obtuvieron 2,62 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo.

Ejemplo 34

Se lavaron 10 ml de níquel Raney tres veces con etanol. A esto se añadieron 30 ml de etanol, 3 ml de amoníaco acuoso y 2,5 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo, seguido de

agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de la adición de cloroformo y posterior filtración usando celita, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de THF, se añadió una solución de 1,8 g de dicarbonato de terc-butilo en 10 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a esto una solución de 1,0 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió a esto una solución de 1,0 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de THF con refrigeración en hielo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida y posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el sólido resultante se recristalizó en hexano-acetato de etilo para obtener 1,22 g de {[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 35

A 5,50 g de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo se añadieron 50 ml de etanol, 3,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,60 g de óxido de platino, seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de la adición de agua, se realizó una filtración con celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió mediante la adición de 30 ml de agua y 20 ml de THF y se añadieron 4,0 g de hidrogenocarbonato sódico y 4,5 g de dicarbonato de di-terc-butilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación con refrigeración en hielo durante 1 hora y durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,72 g de {[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 36

A 0,31 g de hidrocloreuro de 7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-pirrolidin-3-il-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo se añadieron 5 ml de etanol, 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,10 g de óxido de platino, seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de la adición de agua, se realizó una filtración con celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante por cromatografía en una columna ODS, se obtuvieron 256 mg de hidrocloreuro de 3-(aminometil)-7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-pirrolidin-3-ilquinolin-4(1 H)-ona.

Ejemplo 37

A una solución de 2,0 g de 1-ciclopentil-6,7-difluoro-3-nitroquinolin-4(1H)-ona en 40 ml de DMSO se añadieron 2,3 ml de ciclohexilamina, seguido de agitación durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo y después los materiales insolubles se recogieron por filtración. Mediante la recristalización del sólido resultante en etanol, se obtuvieron 2,5 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-nitroquinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 38

A una solución de 220 mg de 3-amino-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona en 4 ml de etanol se añadieron 105 mg de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetanol, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron 48 mg de borohidruro sódico a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 3 horas. Mediante la adición de agua a la mezcla de reacción resultante y la recogida de los materiales insolubles por filtración, se obtuvieron 100 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-3-(metilamino)quinolin-4(1 H)-ona.

Ejemplo 39

A una solución de 13,8 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(hidroximetil)quinolin-4(1H)-ona en 100 ml de diclorometano se añadieron 67,0 g de dióxido de manganeso a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche. Después de la finalización de la reacción y la posterior filtración usando celita, el filtrado se evaporó a presión reducida. Mediante la cristalización del sólido resultante en acetato de etilo, se obtuvieron 13,0 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído.

Ejemplo 40

Se añadieron gradualmente 6,1 g de ácido metacloroperbenzoico a una solución de 8,0 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 100 ml de diclorometano a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado e hidrógenosulfato sódico acuoso, seguido de agitación durante 30 minutos y después se extrajo con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 7,7 g de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-

fluoro-3-hidroxiquinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 41

5 A una solución de 150 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído en 2,0 ml de ácido acético se añadieron 60 mg de 2-tioxo-1,3-tiazolin-4-ona y 40 mg de acetato sódico en ese orden, seguido de agitación durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y los materiales insolubles se recogieron por filtración para
10 obtener 173 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[(Z)-(4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 42

15 A una solución de 762 mg de 3-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propoxi)-7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona en 15 ml de THF se añadieron 1,5 ml de una solución fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la evaporación a presión reducida. Mediante purificación del residuo por
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 273 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(3-hidroxi)propoxi)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 43

25 A una solución de 500 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida en 10ml de THF se añadieron 1,2 ml de una solución 1 M de metil litio en THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción para llevar a cabo una filtración con celita. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 150 mg de 3-acetil-7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona.

30 Ejemplo 44

A una solución de 500 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 5,0 ml de diclorometano se añadieron 0,23 ml de fosfito de dietilo y 0,22 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno a -40 °C, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción
35 cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo y después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior evaporación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 400 mg de [[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etil-propil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il](hidroxi)metil]fosfonato de dietilo.

40 Ejemplo 45

A 3,2 ml de una solución de 160 mg de {[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino}acetato de etilo en DMF se añadieron 0,05 ml de bromuro de bencilo y 75 mg de carbonato potásico, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Mediante la adición de agua a la mezcla de
45 reacción y la recolección de los materiales insolubles por filtración, se obtuvieron 200 mg de {bencil[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino} acetato de etilo.

Ejemplo 46

50 A una solución de 210 mg de ácido (2E)-3-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il} acrílico en 4,2 ml de THF se añadieron 120 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los materiales insolubles se recogieron por filtración. El sólido resultante se disolvió en 4,2 ml de DMF, y se añadieron 0,11 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y 150 mg de 5-clorotiofeno-2-sulfonamida, seguido de agitación durante una noche a una temperatura de
55 80 °C. Mediante la adición de agua a la mezcla de reacción resultante y la recolección de los materiales insolubles por filtración, se obtuvieron 145 mg de (2E)-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-3-{7-[(ciclopropilmetil)amino]-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il}acrilamida.

Ejemplo 47

60 Se añadieron, con refrigeración en hielo, 2,0 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,20g de {[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo en 5 ml de diclorometano. Después de agitar con refrigeración en hielo durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante una noche, se evaporó el disolvente a presión reducida. Mediante la purificación del residuo resultante mediante una
65 columna de cromatografía ODS, se obtuvieron 184 mg de trifluoroacetato de 3-(aminometil)-7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-tetrahidrofuran-3-il)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 48

A una solución de 240 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)quinolin-4(1H)-ona en 4,8 ml de DMSO se añadieron 300 mg de un complejo trióxido de azufre piridina y 0,8 ml de trietilamina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo y después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y posterior evaporación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 140 mg de un aldehído. A 2,8 ml de una solución de 140 mg del aldehído en DMF se añadieron 141 mg de carbonato potásico y 414 mg de (dietoxifosforil)acetato de etilo, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los materiales insolubles se recogieron por filtración. Mediante la purificación de los materiales insolubles resultantes por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvieron 57 mg de (2E)-5-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]pent-2-enoato de etilo.

Ejemplo 49

Se añadieron 3 ml de acetato de etilo y 0,35 ml de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 0,13 g de ([7-(ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acetato de etilo obtenido mediante el mismo método del Ejemplo 9. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida y posterior adición de éter, los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 97 mg de hidrocloreuro de ([7-(ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acetato de etilo.

Ejemplo 50

Se añadieron 10 ml de acetato de etilo, 45 mg de ácido oxálico y 10 ml de etanol a 440 mg de ([7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acetato de etilo obtenido mediante el mismo método del Ejemplo 4. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida y posterior adición de acetato de etilo, los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 349 mg de ([7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acetato oxalato de etilo.

Ejemplo 51

A 0,25 g de ([7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acetato oxalato de etilo se añadieron agua y carbonato potásico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo resultante en 10 ml de etanol se añadieron 0,60 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico con refrigeración en hielo, seguido de agitación con refrigeración en hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadieron agua y ácido trifluoroacético. Mediante la purificación por cromatografía en una columna ODS, se obtuvieron 251 mg de ácido ([7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-4-oxo-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)acético trifluoroacetato.

Ejemplo 52

A una solución de 15 5 mg de [2-(acetil[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)-1,1-difluoroetil]fosfonato de dietilo en 2,0 ml de cloroformo se añadieron 0,27 ml de bromotrimetilsilano, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico al residuo resultante, seguido de purificación mediante cromatografía en una columna ODS y lavado con acetato de etilo para obtener 100 mg de [2-(acetil[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil)amino)-1,1-difluoroetil]fosfonato disódico.

Ejemplo 53

A una solución de 280 mg de (2E)-4-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]but-2-enoato de etilo en 8,0 ml de etanol se añadieron 28 mg de rodio-carbono (10%) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración usando celita, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 202 mg de 4-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]butanoato de etilo.

Ejemplo 54

A una solución de 130mg de N-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-2-[(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acetamida en una mezcla de 1,0 ml de THF y 1,0 ml de metanol se añadieron 0,3 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron 0,8 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y después los materiales

insolubles se recogieron por filtración y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 11 mg de ácido (2R)-4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-2-hidroxi-4-oxobutanoico.

5 Ejemplo 55

A una solución de 100 mg de ácido (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrílico en 2,0 ml de THF se añadieron 60 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Por adición de agua a la mezcla de reacción resultante y la recolección de los materiales insolubles por filtración, se obtuvo un compuesto de acilimidazol. A una solución del compuesto de acilimidazol resultante en 2,0 ml de DMF se añadieron 0,5 ml de amoniaco acuoso, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 58 mg de (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrilamida.

15 Ejemplo 56

A una solución de 500 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 5,0 ml de etanol se añadieron 215 mg de hidrocloreto de aminoacetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron 50 mg de paladio-carbono a ésto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A una solución del compuesto resultante en 3,6 ml de dioxano se añadieron 4,0 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se recogieron por filtración para obtener 320 mg de hidrocloreto de ([7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il] metil amino)acetato de etilo.

Ejemplo 57

Se añadieron 2,0 ml de THF y 0,071 ml de clorotrimetilsilano a 73 mg de cinc, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadieron 200 mg de (2E)-4-bromobut-2-enoato de etilo a ésto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 30 mg de (2E)-5-[7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-5-hidroxipent-2-enoato de etilo.

40 Ejemplo 58

A una solución de 119 mg de hidruro sódico al 60% en 5 ml de THF se añadieron 598 µl de (dietoxifosforil) acetato de etilo a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. A esto se añadió una solución de 400 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(2-oxopropoxi)quinolin-4(1H)-ona en 5 ml de THF a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 200 mg de (2E)-4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il] oxi]-3-metilbut-2-enoato de etilo.

50 Ejemplo 59

A una suspensión de 1081 mg de bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio en 20 ml de THF se añadieron 258 mg de terc-butóxido potásico seguido de agitación durante 1,5 horas. A esto se añadió una solución de 358 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído en 10 ml de THF, seguido de agitación durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 488 mg de 3-[4-(benciloxi)but-1-en-1-il]-7-(ciclohexilamino)-1-(1-etilpropil)-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 60

A una solución de 100 mg de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico en 2 ml de diclorometano se añadieron 0,55 ml de isocianato de clorosulfonilo, seguido de agitación durante una noche a 40 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1,5 ml de diclorometano. Después, se añadieron 150 mg de 3-amino-

7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoroquinolin-4(1H)-ona y 0,91 ml de trietilamina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y la posterior filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 64 mg de 5-cloro-N-([7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il] amino)sulfonil)tiofeno-2-carboxamida.

Ejemplo 61

A una suspensión de 200 mg de hidruro sódico al 60% en 6 ml de DMSO se añadieron 1,1 g de yoduro de trimetilsulfoxonio, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 242 mg de (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrilato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 55 mg de 2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]ciclopropanocarboxilato de etilo.

Ejemplo 62

A una solución de 1,5 g de {[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi}acetoniitrilo en 30 ml de metanol se añadieron 1,1 ml de trietilamina y 540 mg de hidrocloreto de hidroxilamina, seguido de calentamiento a reflujo durante 27 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 850 mg de 2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-N'-hidroxietanimidamida.

Ejemplo 63

Se añadieron gota a gota con refrigeración en hielo 40 µl de diceteno a una solución de 800 mg de 2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-N'-hidroxietanimidamida en 8 ml cloroformo, seguido de agitación con refrigeración en hielo durante 6 horas. Por evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 180 mg de N'-(acetoacetiloxi)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi] etanimidamida.

Ejemplo 64 y Ejemplo 65

Se añadieron 5 ml de tolueno y 41 mg de hidruro sódico al 60% a 180 mg de N'-(acetoacetiloxi)-2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]etanimidamida, seguido de calentamiento a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo y lavado con agua y cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 10 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]quinolin-4(1H)-ona (Ejemplo 64) y 30 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[[5-(2-oxopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi]quinolin-4(1H)-ona (Ejemplo 65).

Ejemplo 66

Se añadieron gota a gota a -50 °C 0,14 ml de isocianato de N-clorocarbonilo a una solución de 110 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[(hidroxiamino)metil]quinolin-4(1H)-ona en 4 ml de THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 45 mg de 2-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]metil]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona.

Ejemplo 67

A una solución de 310 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)quinolin-4(1H)-ona en 4 ml de DMSO se añadieron 0,7 ml de trietilamina y 620 mg de un complejo trióxido de azufre piridina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Por adición de ácido clorhídrico 1 M y agua, se recogieron los materiales insolubles por filtración para obtener 290 mg de 4-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]butanal.

Ejemplo 68

65

5 A 285 mg de 4-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]butanal se añadieron 9 ml de tolueno y 250 mg de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo, seguido de agitación a 80 °C durante 14 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 260 mg de (2E)-6-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]hex-2-enoato de metilo.

Ejemplo 69

10 A 500 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído se añadieron 5 ml de etanol, 460 mg de acetato sódico y 290 mg de hidrocloreto de hidroxilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas y a 70 °C durante 12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo y lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 300 mg de óxido de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído.

Ejemplo 70

20 Se añadieron 15 ml de metanol, 15 ml de THF y 250 mg de cianoborohidruro sódico a 300 mg de oxima de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbaldehído. A esto se añadieron 2 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano con refrigeración en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Con refrigeración en hielo, a esto se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con cloroformo y posterior lavado con cloruro sódico acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 130 mg de 7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-3-[(hidroxiamino)metil]quinolin-4(1H)-ona.

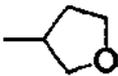
Ejemplo 71

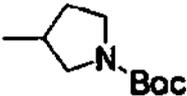
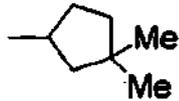
30 A una suspensión de 1,02 g de ácido 9-(ciclohexilamino)-8-fluoro-6-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]quinolina-5-carboxílico en 50 ml de THF se añadieron 0,5 ml de trietilamina y 0,4 ml de cloroformato de isobutilo con refrigeración en hielo, seguido de agitación con refrigeración en hielo durante 1 hora. A esto se añadió gota a gota una solución acuosa (4 ml) de 431 mg de borohidruro sódico a -78 °C, seguido de agitación a -15 °C durante 15 minutos y con refrigeración en hielo durante 30 minutos. A esto se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo y posterior secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 495 mg de 9-(ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinolin-6-ona.

40 De la misma manera que en los Ejemplos 1 a 71 mencionados anteriormente, los compuestos de Ejemplo que se muestran en las Tablas 10 a 73 siguientes se produjeron utilizando respectivamente los materiales de partida correspondientes. Los datos de MS de los compuestos de ejemplo se muestran en las Tablas 10 a 73 siguientes, y los datos de RMN de varios compuestos de Ejemplo en las Tablas 74 y 75.

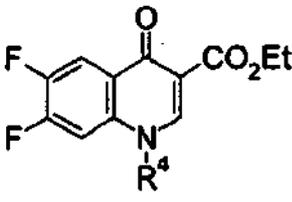
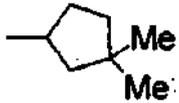
45 Las estructuras de otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 76 a 83. Éstos se pueden producir fácilmente mediante el uso de los métodos de producción descritos anteriormente, y los métodos descritos en ejemplos o los métodos evidentes para los expertos en la materia, o métodos modificados de los mismos.

[Tabla 4]

Rf	RSin	R ⁴	R	Datos
11	1	Et	-C(O)NH ₂	FAB : 332
12	1	-CH(Et) ₂	-C-(O)NH ₂	FAB : 374
1	1	cPen	-C(O)NH ₂	FAB : 372
13			-C(O)NH ₂	FAB : 374

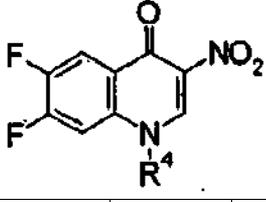
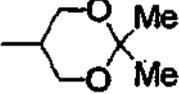
Rf	RSin	R4	R	Datos
14	1		-C(O)NH ₂	FAB : 473
2	2	cPen	-C(O)N(Me)-OMe	FAB : 416
15	9,E37		-CO ₂ H	ESI : 387
16	E37,E2		-CO ₂ H	FAB : 401

[Tabla 5]

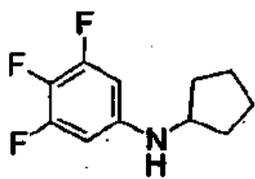
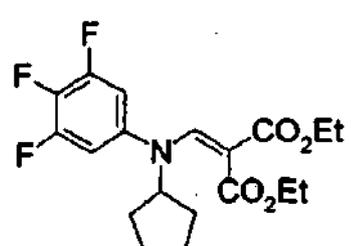
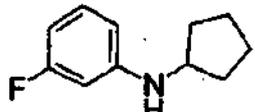
				
Rf	RSin	R ⁴	Datos	
10	10		ESI : 336	
17	10		FAB : 350	

5

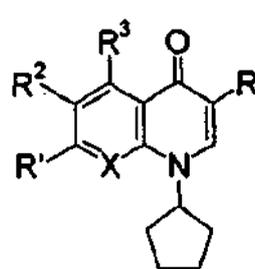
[Tabla 6]

				
Rf	RSin	R ⁴	Datos	
18	3	iPr	FAB : 269	
19	3	-CH(Et) ₂	ESI : 297	
3	3	cPen	FAB : 295	
20	3	 (1RS,2RS,4SR)	FAB : 321	
21	3		FAB : 341	

[Tabla 7]

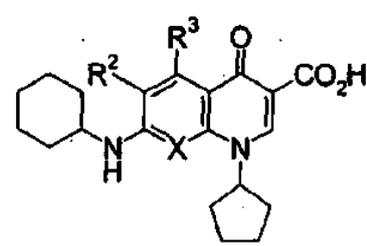
Rf	RSin	Estructura	Datos
4	4		EI : 215
5	5		FAB : 386
22	4		ESI : 180

[Tabla 8]

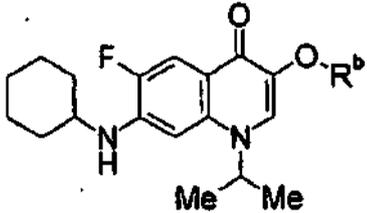
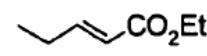
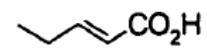
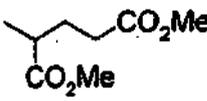
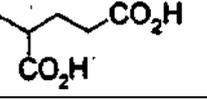
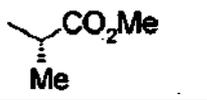
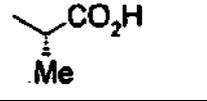
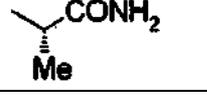
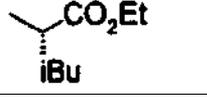
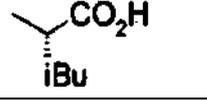
							
Rf	RSin	X	R ¹	R ²	R ³	R	Datos
6	6	CH	F	F	F	-CO ₂ Et	FAB : 340
23	9	N	Cl	F	H	-CO ₂ H	FAB : 311
24	5,6	CH	F	H	H	-CO ₂ Et	FAB : 304
9	9	CH	F	H	H	-CO ₂ H	FAB : 276

5

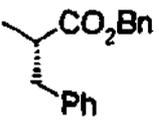
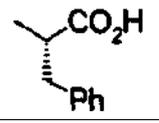
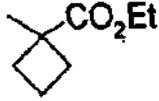
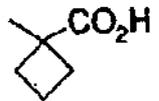
[Tabla 9]

					
Rf	RSin	X	R ²	R ³	Datos
7	7	CH	F	F	FAB : 391
8	8	CH	F	-OBn	FAB : 479
25	E37	N	F	H	FAB : 374
26	E37	CH	H	H	FAB : 355

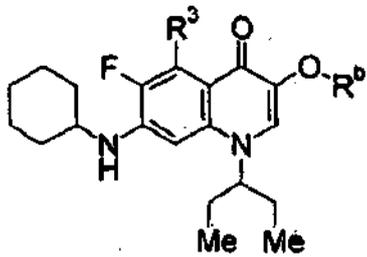
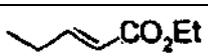
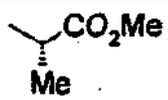
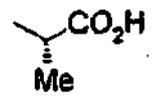
[Tabla 10]

Ej	Sin	R ^p	Datos
			
72	40	H	FAB : 319
27	27	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 405
73	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 377
74	27		ESI : 431
75	2		FAB : 403
53	53	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	FAB : 433
76	2	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	FAB : 405
77	46	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Me	FAB(Neg) : 466
78	46	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Ph	FAB : 530
79	12		FAB : 477
80	2		FAB : 449
81	12		FAB : 405
82	2		FAB : 391
83	Rf1		FAB : 390
84	12		ESI : 461
85	2		FAB : 433

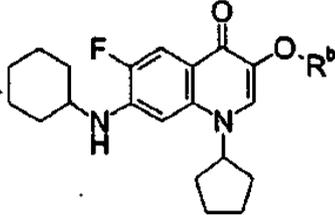
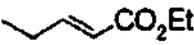
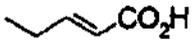
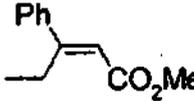
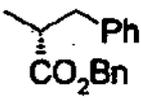
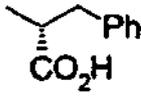
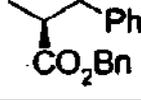
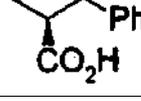
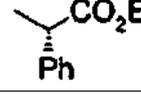
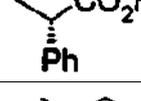
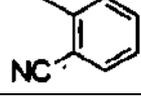
[Tabla 11]

86	12		FAB : 557
87	2		ESI : 467
88	27		FAB : 445
89	2		FAB : 417

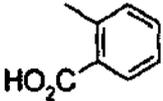
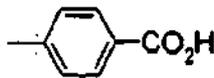
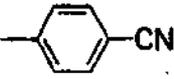
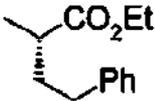
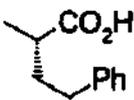
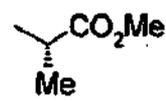
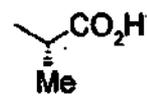
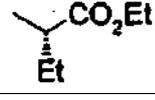
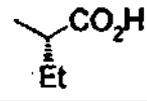
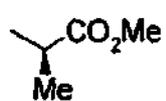
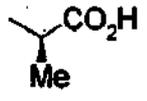
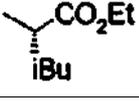
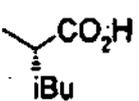
[Tabla 12]

				
Ej	Sin	R ³	R ⁰	Datos
90	40	F	H	FAB : 365
91	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 451
92	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 518
93	40	H	H	FAB : 347
94	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 433
95	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 405
96	27			FAB : 459
97	27		-(CH ₂) ₃ -P(OXOEt) ₂	FAB : 525
98	18		-(CH ₂) ₃ -PO ₃ H ₂	FAB : 469
99	12			FAB : 433
100	2			FAB : 419

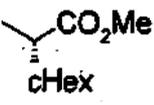
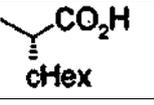
[Tabla 13]

			
Ej	Sin	Rb	Datos
40	40	H	FAB : 345
101	27	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 431
102	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 403
103	27	-C(Me) ₂ CO ₂ Et	FAB : 459
104	2	-C(Me) ₂ CO ₂ H	FAB : 431
105	11	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	FAB : 459
106	2	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	FAB : 431
107	27		FAB : 457
108	2		FAB : 429
109	24		FAB : 519
110	11	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ Me	FAB : 521
111	2	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	FAB : 507
112	12		FAB : 583
113	2		FAB : 493
12	12		FAB : 583
114	2		FAB : 493
115	12		FAB : 507
116	2		FAB : 479
117	13		FAB : 446

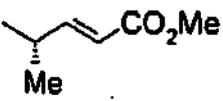
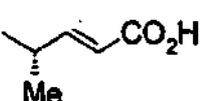
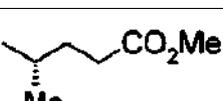
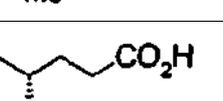
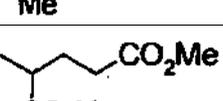
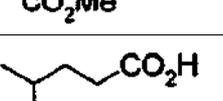
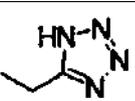
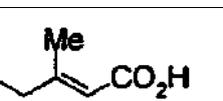
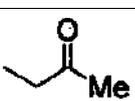
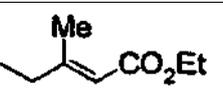
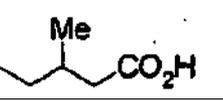
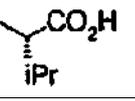
[Tabla 14]

118	14		FAB : 465
14	14		FAB : 465
13	13		FAB : 446
119	27	-CH ₂ C(O)Ph	FAB : 463
120	12	-(CH ₂) ₃ -OTBDMS	FAB : 517
121	27	-(CH ₂) ₂ -OH	FAB : 389
42	42	-(CH ₂) ₃ -OH	ESI : 403
122	12		FAB : 535
123	2		FAB : 507
124	12		FAB : 431
125	2		FAB : 417
126	27		FAB : 459
127	2		FAB : 431
128	12		FAB : 431
129	2		FAB : 417
130	12		FAB : 487
131	2		FAB : 459

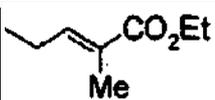
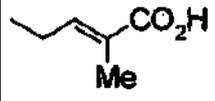
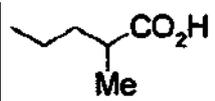
(continúa)

132	12		FAB : 499
133	2		FAB : 485

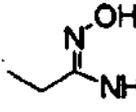
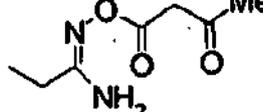
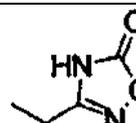
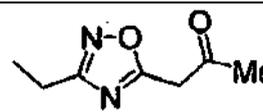
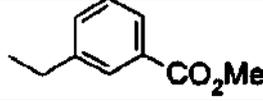
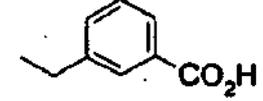
[Tabla 15]

134	12		FAB : 457
135	2		ACPI : 443
136	53		FAB : 459
137	2		FAB : 445
138	12		FAB : 503
139	2		FAB : 475
140	27	-CH ₂ CN	FAB : 384
32	32		FAB : 427
141	2		FAB : 443
142	27		FAB : 401
58	58		FAB : 471
143	53		FAB : 445
144	2		FAB : 445
145	12	-(CH ₂ N-CO ₂ Me	FAB : 459

(continúa)

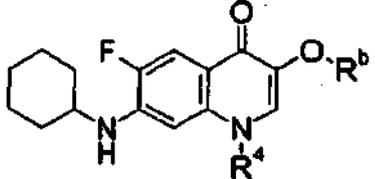
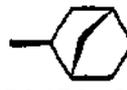
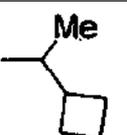
146	2	$-(\text{CH}_2)\text{O}_2\text{H}$	FAB : 445
147	12		FAB : 471
148	2		FAB : 443
149	53		FAB : 445

[Tabla 16]

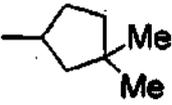
62	62		FAB : 417
63	63		FAB : 501
64	64		FAB : 443
65	65		FAB : 483
150	27		FAB : 493
151	2		FAB : 479

5

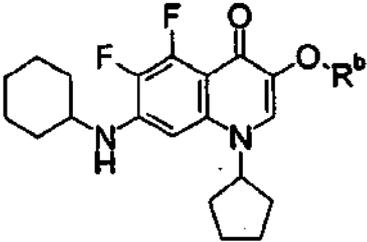
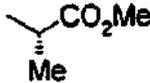
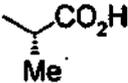
[Tabla 17]

				
Ej	Sin	R ^a	R ^b	Datos
152	40	 (1RS,2RS,4SR)	H	FAB : 371
153	27		$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	FAB : 457
154	2		$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB : 429
155	40		H	FAB : 359
156	27		$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	FAB : 445
157	2		$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB : 417
158	40	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	H	FAB : 359

(continúa)

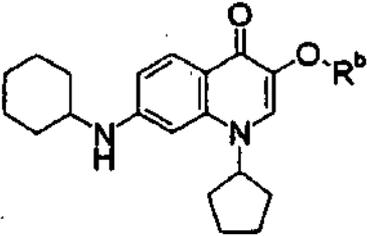
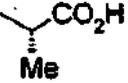
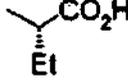
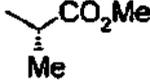
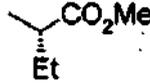
Ej	Sin	R4	R6	Datos
159	27		-CH ₂ CO ₂ Et	ESI : 445
160	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 417
161	40		H	FAB : 373
162	27		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 459
163	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 431

[Tabla 18]

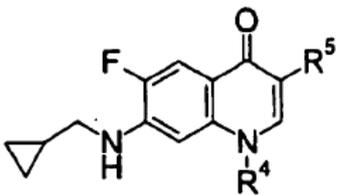
				
Ej	Sin	R ^p	Datos	
164	40	H	FAB : 363 FAB : 363	
165	12		FAB : 449	
166	2		FAB : 435	

5

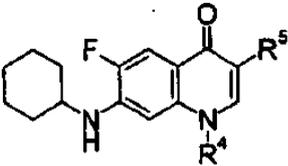
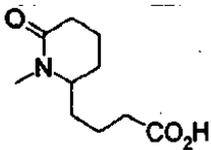
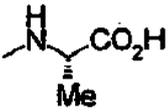
[Tabla 19]

				
Ej	Sin	R ^p	Datos	
167	40	H	ESI : 327	
168	2		FAB : 399	
169	2		FAB : 413	
170	12		FAB : 413	
171	12		ESI : 427	

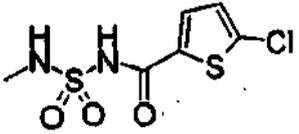
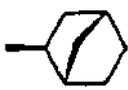
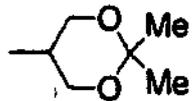
[Tabla 20]

				
Ej	Sin	R ^a	R ^b	Datos
172	37	iPr	NO ₂	ESI : 320
173	11		-NH ₂	ESI : 290
174	37	-CH(Et) ₂	NO ₂	ESI : 348
175	11		-NH ₂	ESI : 318
176	37	cPen cPen	-NO ₂	FAB : 346
177	11		-NH ₂	ESI : 316

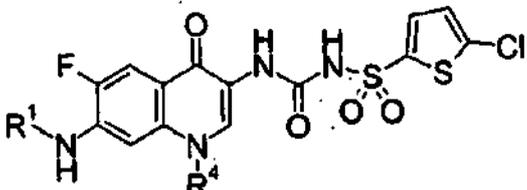
[Tabla 21]

				
Ej	Sin	R ^a	R ^b	Datos
178	37	iPr	-NO ₂	ESI : 348
179	11	CH(Et) ₂	-NH ₂	ESI : 318
180	37		-NO ₂	FAB : 376
181	11		-NH ₂	FAB : 346
38	38		-NHMe	FAB : 360
182	9		-NHCH ₂ CO ₂ Et	FAB : 432
183	2		-NHCH ₂ CO ₂ H	ESI : 404
45	45		-N(Bn)CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 522
184	2		-N(Bn)CH ₂ CO ₂ H	ESI : 494
185	10		-N(B ₂)CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 536
186	2		-N(B ₂)CH ₂ CO ₂ H	FAB : 508
187	5			ESI : 514
37	37		cPen	-NO ₂
188	11	-NH ₂		FAB : 344
189	9,2			ESI : 416

(continúa)

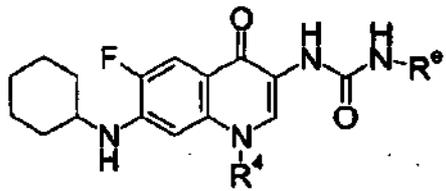
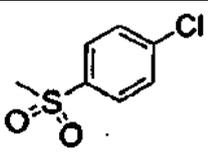
Ej	Sin	R ⁴	R ⁵	Datos
60	60			ESI (neg) : 565
Ej	Sin	R ⁴	R ⁵	Datos
190	37		-NO ₂	FAB : 400
191	11	(1RS,2RS,4SR)	-NH ₂	FAB : 370
192	37		-NO ₂	FAB : 420
193	11		-NH ₂	FAB : 390

[Tabla 22]

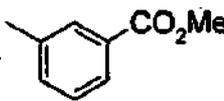
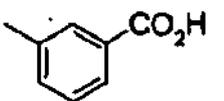
				
Ej	Sin	R ¹	R ⁴	Datos
194	8	cPr-CH ₂ -	iPr	FAB : 513
195	8		cPen	ESI : 539
8	8	cHex	iPr	ESI : 541
196	8		-CH(Et) ₂	FAB : 569
197	8		cPen	FAB : 567

5

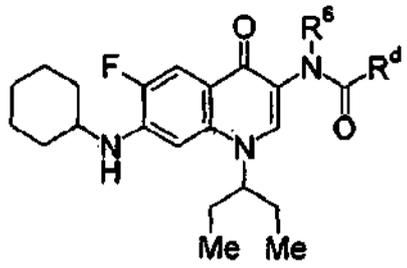
[Tabla 23]

				
Ej	Sin	R ⁴	R ⁵	Datos
198	8	iPr	-SO ₂ -Ph	FAB : 501
199	8		-SO ₂ -Me	FAB : 439
200	8			FAB : 535
7	7	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 489

(continúa)

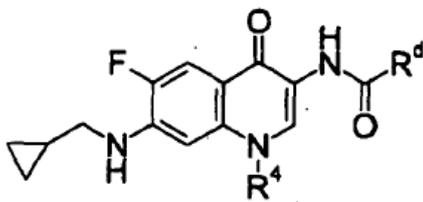
Ej	Sin	R ^a	R ^c	Datos
201	2	cPen	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	ESI : 461
202	7		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	ESI : 459
203	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 487
204	7			FAB : 521
205	2			FAB : 507
206	7		-CH(Me)CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 501
207	2		-CH(Me)CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 473

[Tabla 24]

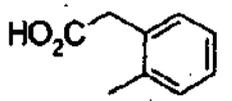
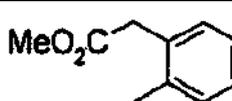
				
Ej	Sin	R ^b	R ^d	Datos
208	1	Me	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 488
209	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 460
10	10	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 574
210	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 518

5

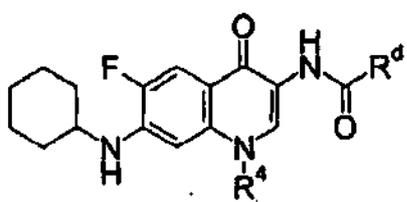
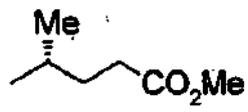
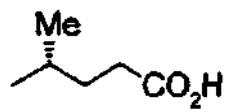
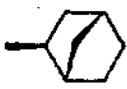
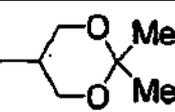
[Tabla 25]

				
Ej	Sin	R ⁴	R ^d	Datos
211	1	iPr	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 432
212	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 404
213	1	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 460
214	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB : 432

(continúa)

Ej	Sin	R ^a	R ^d	Datos
215	1	cPen	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	ESI : 458
216	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB : 430
217	1			FAB : 478
218	2			FAB : 492

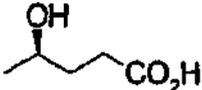
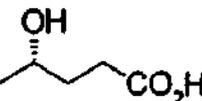
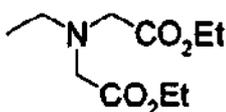
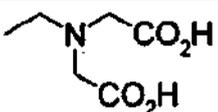
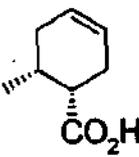
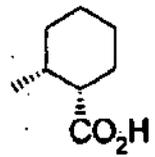
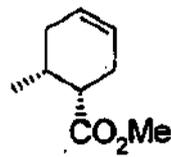
[Tabla 26]

Ej	Sin	R ^a	R ^d	Datos
				
219	1	iPr	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 446
220	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 418
221	1		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 460
222	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	FAB : 432
223	1	iPr	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂	FAB : 503
224	2			FAB : 460
225	1			FAB : 446
226	2	 (1RS,2RS,4SR)	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 512
227	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 484
228	2		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 532
229	1		-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 504

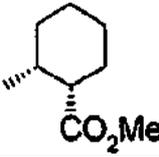
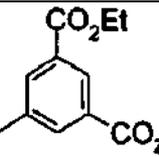
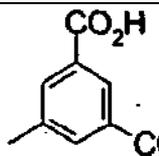
[Tabla 27]

Ej	Sin	R ^d	Datos
230	1	-(CH ₂)CO ₂ Et	FAB : 460
231	1	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 432
232	1	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	FAB : 474
233	2	-(CH ₂)CO ₂ H	FAB : 446
234	1	-(CH ₂) ₃ O ₂ Et	FAB : 488
235	2	-(CH ₂) ₃ O ₂ H	FAB : 460
236	1,2	-(CH ₂) ₄ O ₂ H	FAB : 474
237	2		FAB: 474
238	1		FAB : 460
239	2	-CH(Et)CO ₂ Et	FAB : 488
240	1	-CH(Et)CO ₂ H	FAB : 460
241	2	-C(Me) ₂ CO ₂ Et	FAB : 488
242	1	-C(Me) ₂ CO ₂ H	FAB : 460
243	2		FAB : 488
244	1		FAB : 474
245	2	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CO ₂ Me	FAB : 488
246	1	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CO ₂ H	FAB : 474
30	30		FAB : 500
247	11	-CH(Et)(CH ₂) ₂ -CO ₂ Me	FAB : 502
248	2	-CH(Et)(CH ₂) ₂ CO ₂ H	FAB : 488
249	1		FAB : 458

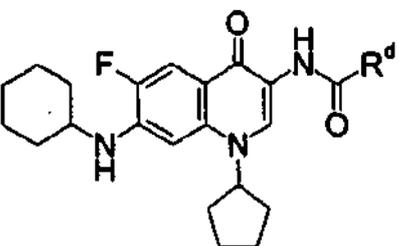
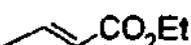
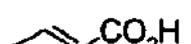
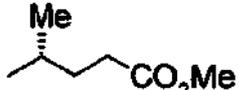
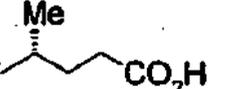
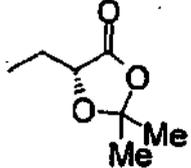
[Tabla 28]

250	1		FAB : 458
251	2		FAB : 476
252	2		FAB : 476
253	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Ph})_2-\text{CO}_2\text{Et}$	ESI : 564
254	2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Ph})\text{CO}_2\text{H}$	ESI : 536
255	2	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB : 536
256	1	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	FAB : 564
257	1	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COEt}$	ESI : 490
258	2	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB : 462
9	9		ESI : 575
259	2		ESI : 519
260	2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	FAB : 538
261	52	$-(\text{CH}_2)_2-\text{PO}_3\text{Na}_2$	FAB : 482($\text{M}^+ - 2\text{Na} + 3$)
262	1	$-\text{CH}_2\text{NHBoc}$	FAB : 503
28	28	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	FAB : 403; Sal : 2HCl
263	29	$-\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$	FAB : 446
264	2		ESI : 498
265	2		FAB : 500
266	1		FAB : 512

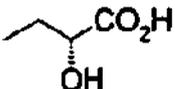
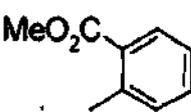
[Tabla 29]

267	11		ESI : 514
268	1		FAB : 594
269	2		FAB : 538

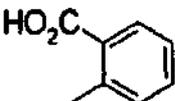
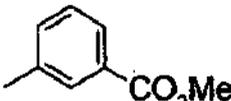
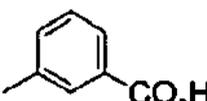
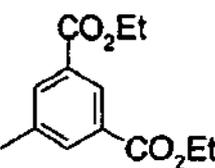
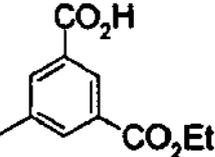
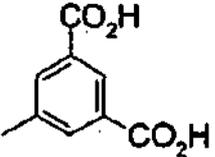
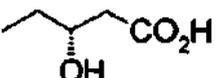
[Tabla 30]

			
Ej	Sin	R ^d	Datos
1	1	(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 472
2	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 444
270	1	(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 486
271	2	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 458
272	1	(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 500
273	2	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 472
274	1		FAB : 470
275	2		FAB : 442
276	1		APCI : 486
277	2		FAB : 472
278	1		FAB : 500

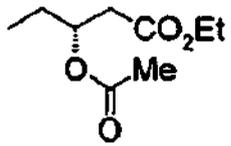
(continúa)

Ej	Sin	R ^o	Datos
54	54		FAB : 460
279	1	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 562
280	2	-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	FAB : 534
281	1	(CH ₂) ₂ -PO ₂ (Et) ₂	FAB : 536
282	3	(CH ₂) ₂ -PO ₃ H ₂	FAB : 480 Sal : HBr
283	1		FAB : 506

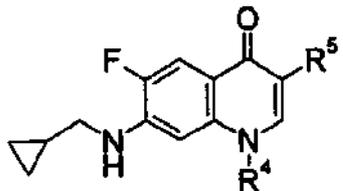
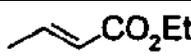
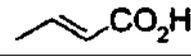
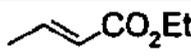
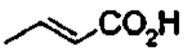
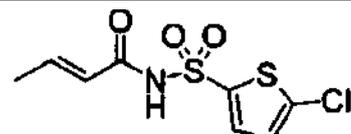
[Tabla 31]

284	2		FAB : 492
285	1		FAB : 506
286	2		FAB : 492
287	1		FAB : 592
288	2		FAB : 564
289	2		FAB : 536
290	10	-CO ₂ Et	FAB : 444
291	2	-CO ₂ H	ESI : 416
292	2		FAB : 474

(continúa)

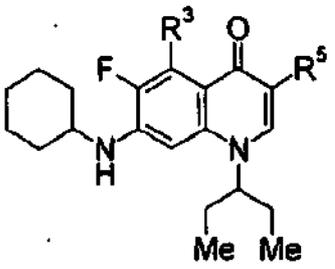
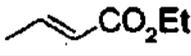
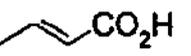
293	1		ESI : 544
-----	---	---	-----------

[Tabla 32]

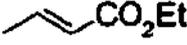
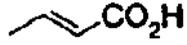
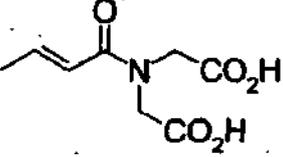
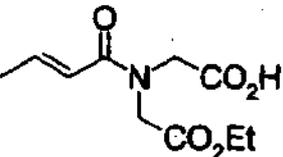
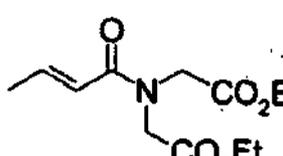
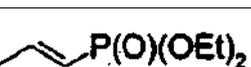
				
Ej	Sin	R ⁴	R ⁶	Datos
294	29	cPen	-CH ₂ OH	FAB : 331
295	39		-CHO	FAB : 329
296	24			FAB : 399
297	2			ESI : 371
298	29	iPr	-CH ₂ OH	FAB : 305
299	39		-CHO	FAB : 303
300	24			FAB : 373
301	2			FAB : 345
46	46	iPr		FAB : 524

5

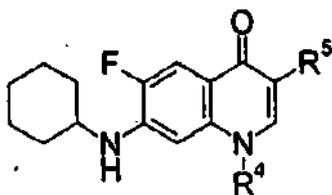
[Tabla 33]

				
Ej	Sin	R ³	R ⁶	Datos
302	29	F	-CH ₂ OH	FAB : 379
303	39		-CHO	FAB : 377
304	24			FAB : 447
305	2			FAB : 419

(continúa)

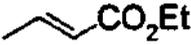
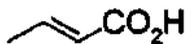
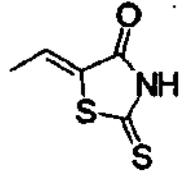
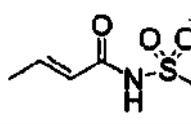
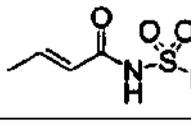
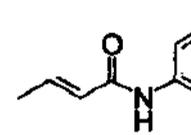
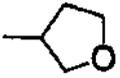
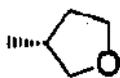
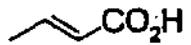
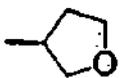
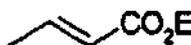
Ej	Sin	R ³	R ^o	Datos	
306	29	-OBn	-CH ₂ OH	ESI : 467	
307	11		-CH ₂ OH	ESI : 377	
308	39		-CHO	FAB (Neg) : 373	
309	24			FAB : 445	
310	2			FAB : 417	
311	2			ESI : 532	
312	312 2 2		-OH		FAB : 560
313	1			FAB : 588	
314	24			ESI : 509	
315	3			FSI : 453 Sal : HBr	

[Tabla 34]

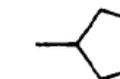
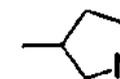


Ej	Sin	R ⁴	R ^o	Datos
316	29	Et	-CH ₂ OH	FAB : 319
317	39		-CHO	FAB : 317

(continúa)

Ej	Sin	R ⁴	R ⁵	Datos	
318	29	iPr	-CH ₂ OH	FAB : 333	
319	39		-CHO	FAB : 331	
320	24			FAB : 401	
321	2			ESI : 373	
322	41			FAB : 446	
323	46			FAB : 450	
324	46			FAB : 512	
325	55			ESI : 506	
326	29			-CH ₂ OH	FAB : 361
327	29			-CH ₂ OH	FAB : 361
328	39	-CHO		FAB : 359	
329	24			FAB : 429	
330	2			FAB : 401	
331	29		-CH ₂ OH	FAB : 361	
332	39		-CHO	FAB : 359	
333	24			FAB : 429	
334	2			FAB : 401	

[Tabla 35]

335	28		-CH ₂ OH	FAB : 360 Sal : 2HCl
336	5		-CH ₂ OH	FAB : 374

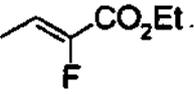
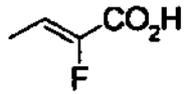
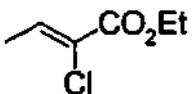
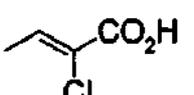
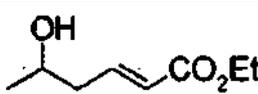
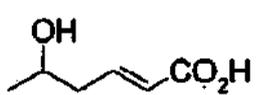
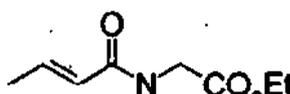
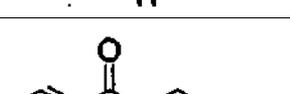
(continúa)

337	29		-CH ₂ OH	FAB : 460
338	29		-CH ₂ OH	FAB : 438
339	29		-CH ₂ OH	FAB : 388
340	29	-CH(Me)(cBu)	-CH ₂ OH	FAB : 373
341	39		-CHO	FAB : 371
342	29	-CH ₂ CF ₃	-CH ₂ OH	FAB : 373
343	39		-CHO	FAB : 371
344	29		-CH ₂ OH	FAB : 387
345	39		-CHO	FAB : 385
346	29		-CH ₂ OH	FAB : 385
347	39		-CHO	FAB : 383
		(1RS,2RS,4SR)		

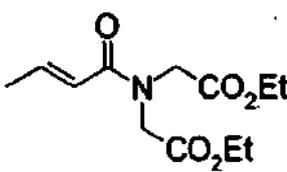
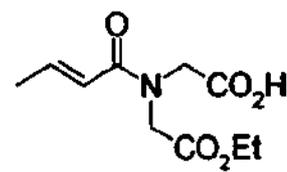
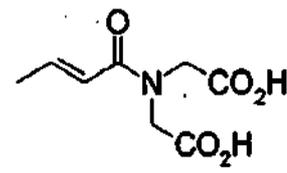
[Tabla 36]

Ej	Sin	R ⁵	Datos	
348	29	-CH ₂ OH	FAB : 361	
349	39	-CHO	FAB : 359	
350	11	-(CH ₂) ₄ -OH	FAB : 403	
351	6		ESI(Neg) : 427	
352	29		ESI : 387	
59	59		FAB : 491	
353	24		FAB : 429	
354	2		FAB : 401	
355	11	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	FAB : 431	

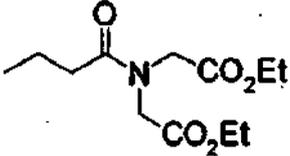
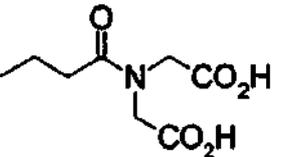
(continúa)

Ej	Sin	R ^o	Datos
356	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	FAB : 403
357	24		ESI(Neg) : 445
358	2		FAB : 419
359	24		ESI(Neg) : 461
360	2		FAB : 435
57	57		ESI : 473
361	2		FAB : 445
362	1		FAB : 486
363	2		FAB : 458

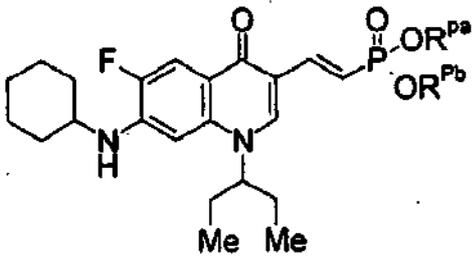
[Tabla 37]

364	1		FAB : 572
365	2		ESI : 544
366	2		FAB : 516

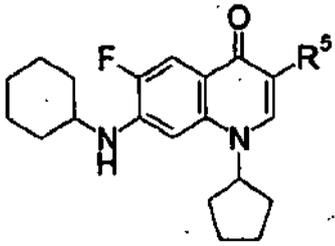
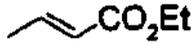
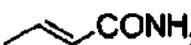
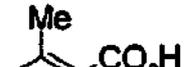
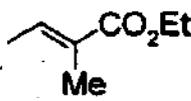
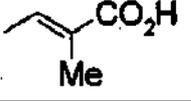
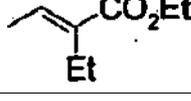
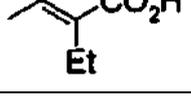
(continúa)

367	11		FAB : 574
368	2		ESI(Neg) : 516
369	11	$-(CH_2)_2-P(O)(OEt)_2$	FAB : 495
370	18	$-(CH_2)_2-PO_3H_2$	FAB : 439
21	21	$-(CH_2)_4-Br$	FAB : 465
22	22	$-(CH_2)_4-P(O)(OEt)_2$	FAB : 523
371	18	$-(CH_2)_4-PO_3H_2$	FAB : 467 Sal : HCl
44	44	$-CH(OH)P(O)(OEt)_2$	FAB : 497
372	18	$-CH(OH)PO_3H_2$	FAB : 441
23	23	$-CH(OH)CF_2P(O)(OEt)_2$	ESI(Neg) : 545
373	18	$-CH(OH)CF_2PO_3H_2$	FAB : 491
374	24		FAB : 493
3	3		FAB : 437 Sal : HBr
18	18		FAB : 437

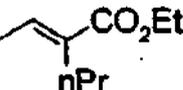
[Tabla 38]

				
Ej	Sin	R ^{Pa}	R ^{Pb}	Datos
375	26	H	$-CH_2OC(O)OiPr$	FAB : 553
26	26	H	$-CH_2OC(O)OtBu$	FAB(Neg) : 549
25	25	$-CH_2OC(O)OtBu$	$-CH_2OC(O)OtBu$	FAB : 665
376	25	$-CH(Me)OC(O)-cHex$	$-CH(Me)OC(O)-cHex$	ESI : 777
377	25	$-CH(Me)OC(O)-tBu$	$-CH(Me)OC(O)-tBu$	FAB : 693

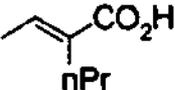
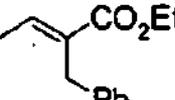
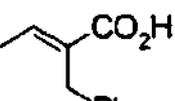
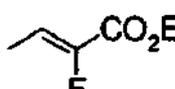
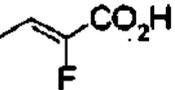
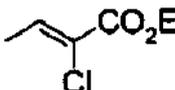
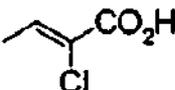
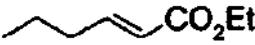
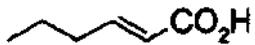
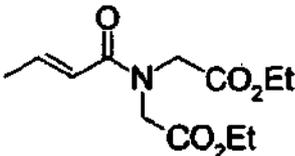
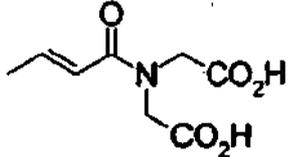
[Tabla 39]

			
Ej	Sin	R ⁵	Datos
29	29	-CH ₂ OH	FAB : 359
39	39	-CHO	FAB : 357
19	19	-(CH ₂) ₂ -OH	FAB : 373
31	31	-(CH ₂) ₃ -OH	FAB : 387
43	43	Ac	FAB : 371
378	2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 401
16	16	-CH(OH)CO ₂ Me	FAB : 417
15	15	-CH(OH)CO ₂ H	FAB : 403
17	17	-CH(CO ₂ Me)-OCH ₂ CO ₂ Et	FAB : 503
379	2	-CH(CO ₂ H)-OCH ₂ CO ₂ H	FAB : 461
20	20	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 387
11	11	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 429
24	24		FAB : 427
380	2		FAB : 399
55	55		FAB : 398
381	57, 2		ESI : 413
382	24		FAB : 441
383	2		FAB : 413
384	24		FAB : 455
385	2		FAB : 427

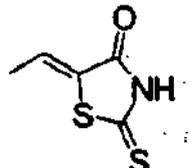
(continúa)

Ej	Sin	R ^p	Datos
386	24		FAB : 441

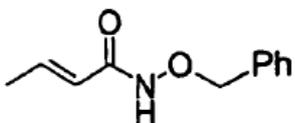
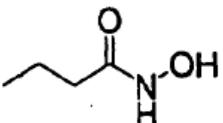
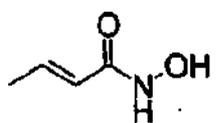
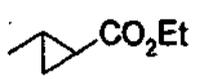
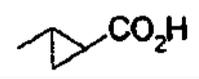
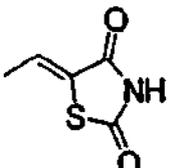
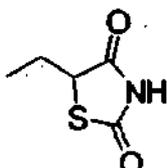
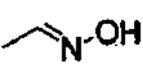
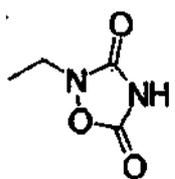
[Tabla 40]

387	2		FAB : 469
388	24		FAB : 517
389	2		FAB : 489
390	24		FAB : 445
391	2		FAB : 417
392	24		FAB : 461
393	2		ESI : 433
48	48		FAB : 455
394	2		ESI : 427
395	1		FAB : 570
396	2		ESI : 514
397	24		FAB : 491

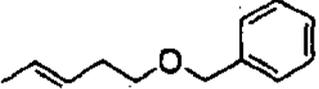
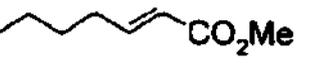
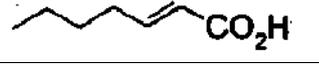
(continua)

398	3		ESI : 435 Sal : HBr
41	41		FAB : 472

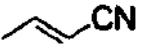
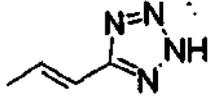
[Tabla 41]

399	1		FAB : 504
400	11		FAB : 416
401	55		FAB : 414
61	61		FAB : 441
402	2		FAB : 413
403	41		ESI : 456
404	11		FAB : 458
69	69		FAB : 372
70	70	-CH ₂ NH ₂ OH	FAB : 374
66	66		FAB : 443

(continúa)

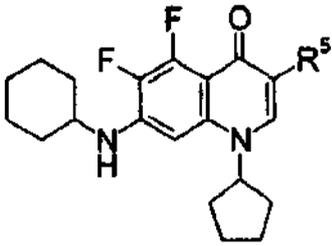
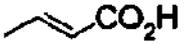
405	59		FAB : 489
406	11	-(CHO ₂) ₄ -OH	FAB : 401
67	67	-(CH ₂) ₃ -CHO	ESI : 399
68	68		FAB : 455
407	2		ESI : 441

[Tabla 42]

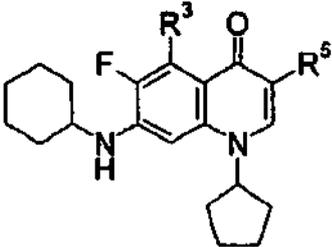
408	24		FAB : 380
409	32		FAB : 423

5

[Tabla 43]

			
Ej	Sin	R°	Datos
410	29	-CH ₂ OH -CHO	FAB : 377
411	39	-CHO	FAB : 375
412	24		FAB : 445
413	2		FAB : 417

[Tabla 44]

				
Ej	Sin	R ³	R°	Datos
414	29	-OBn	-CH ₂ OH	FAB : 465
415	11	-OH	-CH ₂ OH	FAB : 375
416	39	-OH	-CHO	FAB : 373
417	24	-OH		FAB : 443

(continúa)

Ej	Sin	R ³	R ^o	Datos
418	2	-OH		ESI : 415

[Tabla 45]

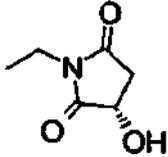
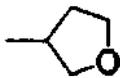
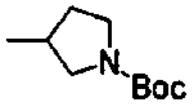
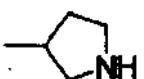
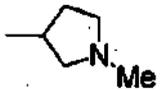
Ej	Sin	R ^o	Datos	
419	29	-CH ₂ OH	FAB : 341	
420	39	-CHO	FAB : 339	
421	24		FAB : 409	
422	2		FAB : 381	

5

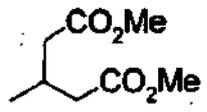
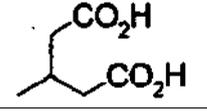
[Tabla 46]

Ej	Sin	R ⁴		Datos
423	33	Et	CN	FAB : 314
424	34		-CH ₂ NHBoc	FAB : 418
425	33	-CH(Et) ₂	CN	FAB : 356
35	35		-CH ₂ NHBoc	FAB : 460
426	4			FAB : 528
427	2	-CH(Et) ₂		FAB : 500
428	8			FAB : 583

(continúa)

Ej	Sin	R ^d		Datos
33	33	cPen	CN	FAB : 354
34	34		-CH ₂ NHBoc	FAB : 458
429	1			FAB : 456
430	33		CN	FAB : 356
431	34		-CH ₂ NHBoc	FAB : 460
432	33		CN	FAB : 455
433	28		CN	FAB : 355 Sal : 2HCl
434	5		CN	FAB : 369
435	35		-CH ₂ NHBoc	FAB : 473

[Tabla 47]

Ej	Sin	R ^c	Datos
436	28.	H	FAB : 360; Sal : 2HCl
437	9	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 446
438	2	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 418
439	4	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	FAB : 474
440	2	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	ESI(Neg) : 444
441	4		FAB : 518
442	2		FAB : 490; Sal : AcOH
5	5	-CH(Me)CH ₂ P(O)(OEt) ₂	ESI : 538
443	3	-CH(Me)CH ₂ PO ₃ H ₂	ESI : 482; Sal : 2HBr
444	4, 49	-CH ₂ CF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 560; Sal : HCl
445	3	CH ₂ CF ₂ PO ₃ H ₂	FAB : 504; Sal : HBr

[Tabla 48]

Ej	Sin	R ^a	R ^c	Datos
446	28	Et	H	FAB : 318; Sal : 2HCl
49	9, 49		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 404; Sal : HCl
447	2		-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 376; Sal : HCl
448	4	iPr		FAB : 466
449	2			FAB : 452
450	28	cPen	H	FAB : 358; Sal : 2HCl
56	56		-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 444; Sal : HCl
4	4			FAB : 450
451	4			FAB : 450
452	4			FAB : 492
453	2			FAB : 478
47	47		H	FAB : 360; Sal : TFA
454	4			-(CH ₂) ₃ -OH
50	4, 50	-CH ₂ CO ₂ Et		FAB : 418; Sal : Oxa
51	51	-CH ₂ CO ₂ H		FAB : 418; Sal : TFA
36	36		H	ESI : 359 ; Sal : 2HCl
455	28		H	FAB : 373; Sal : 3HCl

[Tabla 49]

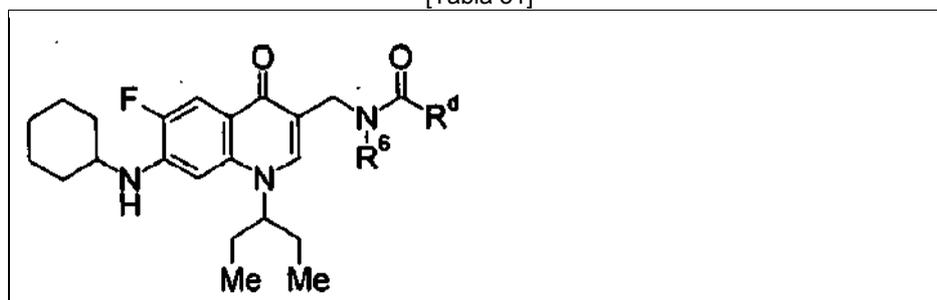
Ej	Sin	R ^a	R ^b	R ^c	Datos
456	2	Et	Me	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 390
457	4,49			-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 418; Sal : HCl
458	5,49	-CH(Et) ₂	Me	-CH ₂ CF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 574 Sal : HCl
459	52		Me	-CH ₂ CF ₂ PO ₃ Na ₂	ESI : 518(M ⁺ -2Na+3)
460	9,49		-CH ₂ CO ₂ Et	-CH ₂ CO ₂ Et	FAB : 532 Sal : HCl
461	2		-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CO ₂ H	FAB : 476

[Tabla 50]

Ej	Sin	R ^b	R ^a	Datos	
462	10	-CH ₂ CO ₂ Et	Ph	FAB : 548	
463	2	-CH ₂ CO ₂ H		FAB : 520	
464	10	-CH ₂ CO ₂ Et		FAB : 564	
465	2	-CH ₂ CO ₂ O ₂ H		FAB : 536	
466	1	-CH ₂ CO ₂ Et		FAB : 654	
467	11			FAB : 564	
468	2	-CH ₂ CO ₂ H		FAB : 536	

5

[Tabla 51]

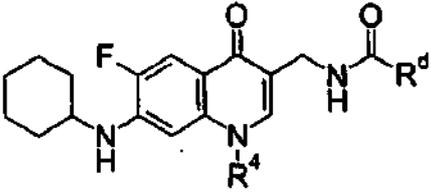
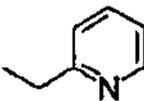
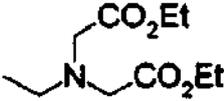
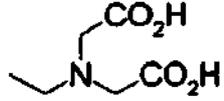


ES 2 380 246 T3

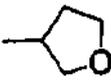
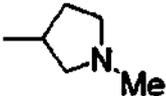
(continúa)

Ej	Sin	R ^o	R ^o	Datos
52	52	-CH ₂ CH ₂ PO ₃ Na ₂	Me	ESI : 546(M ⁺ -2Na+3)
469	6	-CH ₂ CF ₂ P(O)(OEt) ₂		FAB : 602
6	6	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et		FAB : 516
470	2	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H		FAB : 488
471	10	-CH ₂ CO ₂ Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	ESI : 574
472	2	-CH ₂ CO ₂ H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 518

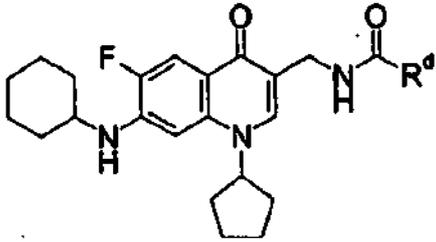
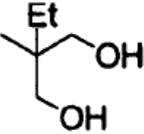
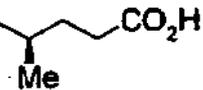
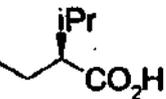
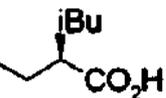
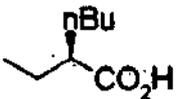
[Tabla 52]

				
Ej	Sin	R ^a	R ^d	Datos
473	10	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 446
474	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 418
475	1		-CH ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 496
476	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	ESI : 440
477	1			FAB : 437
478	10	-CH(Et) ₂	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 488
479	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 460
480	10,9			ESI : 589
481	2			FAB(Neg) : 531
482	1		-CH ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 538
483	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	FAB : 482
484	1		-CHF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 556
485	18		-CHFPO ₃ H ₂	FAB : 500
486	10		-CF ₂ P(O)(OEt) ₂	FAB : 574
487	18		-CF ₂ PO ₃ H ₂	FAB : 518
488	1	cPen	-CH ₂ OH	FAB : 416
489	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 486
490	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 458
491	1		-CH ₂ P(O)-(OEt) ₂	FAB : 536
492	18		-CH ₂ PO ₃ H ₂	FAB(Neg) : 478

(continúa)

Ej	Sin	R ^a	R ^a	Datos
493	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 488
494	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 460
495	10		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	FAB : 501
496	2		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	FAB : 473

[Tabla 53]

				
Ej	Sin	R ^a		Datos
497	1	-CH(Me)-nPr		ESI : 456
498	1	-C(Me) ₂ -nPr		ESI : 470
499	1	-C(Me) ₂ -nBu		ESI : 484
500	1	CH ₂		ESI : 426
501	1	-CH ₂ CF ₃		ESI : 468
502	1	-CH ₂ CH(Me)CF ₃		ESI : 496
503	1	-CH ₂ OH		ESI : 416
504	1	-CH ₂ OEt		ESI : 444
505	1	-CH ₂ CN		ESI : 425
506	1			ESI : 488
507	1, 2	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H		ESI : 458
508	1	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et		ESI : 500
509	1, 2			ESI : 486
510	1, 2			ESI : 500
511	1, 2			ESI : 514
512	1, 2			ESI : 514

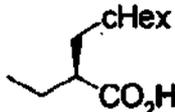
(continúa)

Ej	Sin	R ^o	Datos
513	1, 2		FSI : 456
514	1, 2		ESI : 550

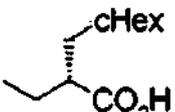
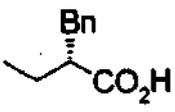
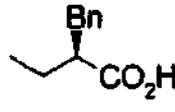
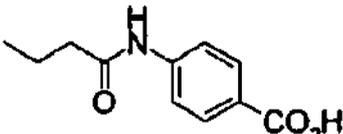
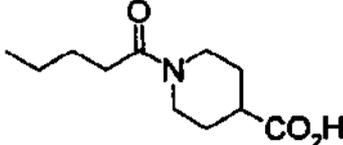
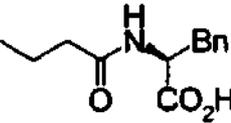
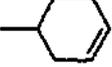
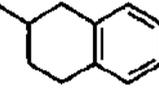
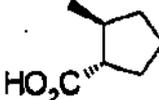
[Tabla 54]

515	1, 2		ESI : 621
516	1, 2		ESI : 607
517	1, 2		ESI : 577
518	1, 2		ESI : 607
519	1, 2		ESI : 621
520	1, 2		ESI : 621
521	1, 2		ESI : 621
522	1, 2		ESI : 540
523	1, 2		ESI : 540

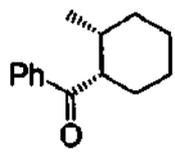
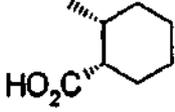
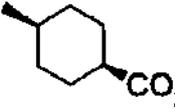
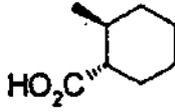
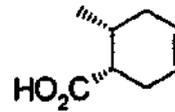
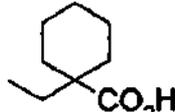
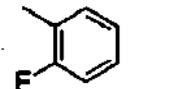
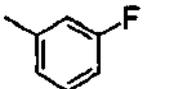
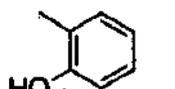
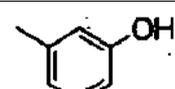
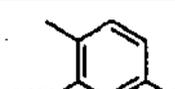
(continúa)

524	1, 2		ESI : 554
-----	------	---	-----------

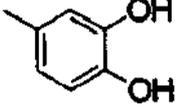
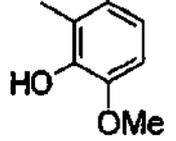
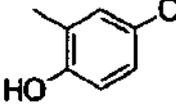
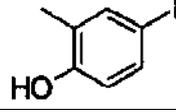
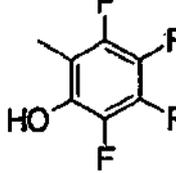
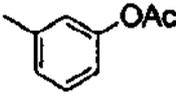
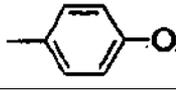
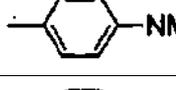
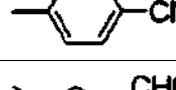
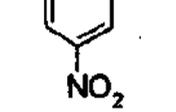
[Tabla 55]

525	1, 2		ESI : 554
526	1, 2		ESI : 548
527	1, 2		ESI : 548
528	1, 2	-CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H	ESI : 534
529	1		ESI : 577
530	1, 2		ESI : 569
531	1, 2		ESI : 605
532	1		ESI : 440
533	1	cBu	ESI : 440
534	1	cPen	ESI : 454
535	1	cHex	FSI : 468
536	1		ESI : 452
537	1		ESI : 466
538	1		ESI : 516
539	1, 2		ESI : 498

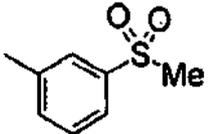
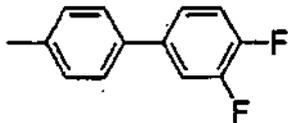
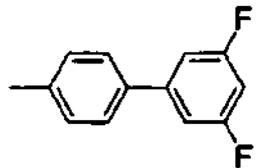
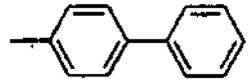
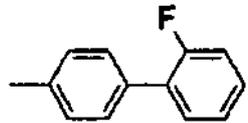
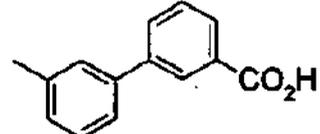
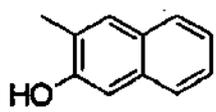
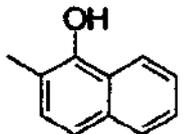
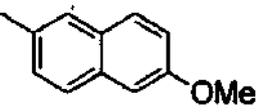
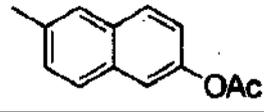
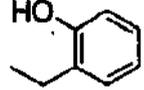
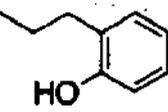
[Tabla 56]

540	1		ESI : 572
541	1, 2		ESI : 512
542	1, 2		ESI : 512
543	1, 2		ESI : 512
544	1, 2		ESI : 510
545	1	-CH ₂ -cPen	ESI : 468
546	1		ESI : 466
547	1, 2		ESI : 526
548	1		ESI : 476
549	1		ESI : 480
550	1		ESI : 480
551	1		ESI : 478
552	1		ESI : 478
553	1		ESI : 494

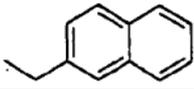
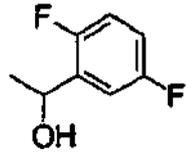
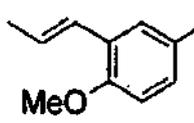
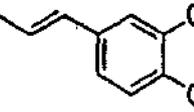
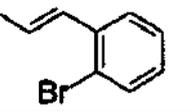
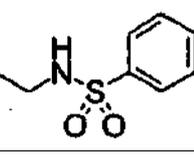
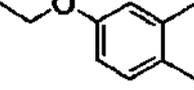
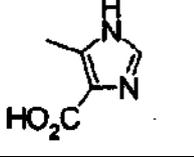
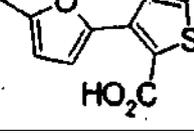
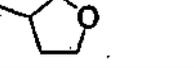
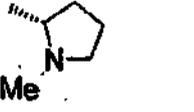
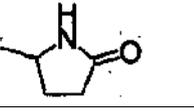
[Tabla 57]

554	1		ESI : 494
555	1		ESI : 508
556	1		ESI : 512
557	1		ESI : 604
558	1		ESI : 550
559	1		ESI : 520
560	1		ESI : 520
561	1		ESI : 505
562	1		ESI : 487
563	1		ESI : 490
564	1, 2		ESI : 506
565	1, 2		ESI : 551

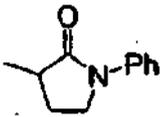
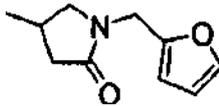
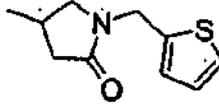
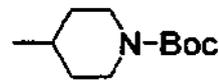
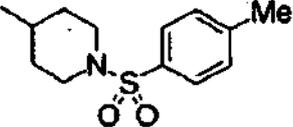
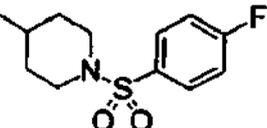
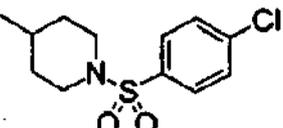
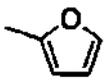
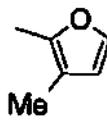
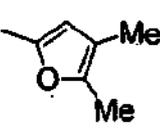
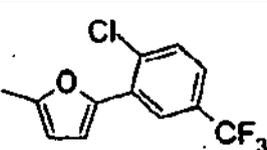
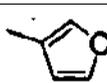
[Tabla 58]

566	1		ESI : 540
567	1		ESI : 574
568	1		ESI : 574
569	1		ESI : 538
570	1		ESI : 556
571	1, 2		ESI : 582
572	1		ESI : 528
573	1		ESI : 528
574	1		ESI : 542
575	1		ESI : 570
576	1		ESI : 492
577	1		ESI : 506

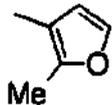
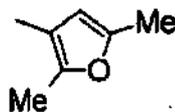
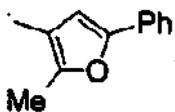
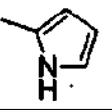
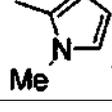
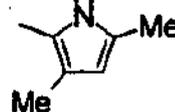
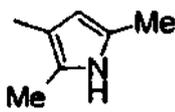
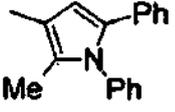
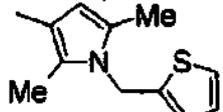
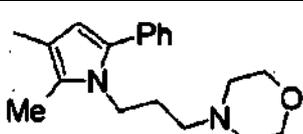
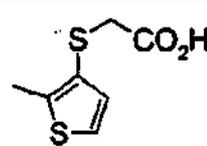
[Tabla 59]

578	1	-(CH ₂) ₄ -Ph	ESI : 518
579	1		ESI : 526
580	1		ESI : 528
581	1		ESI : 548
582	1		ESI : 556
583	1		ESI : 566
584	1		ESI : 569
585	1		ESI : 542
586	1, 2		ESI : 496
587	1, 2		ESI : 578
588	1		ESI : 456
589	1		ESI : 469
590	1		ESI : 469

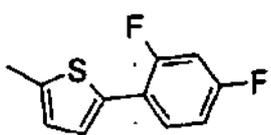
[Tabla 60]

591	1		ESI : 545
592	1		ESI : 549
593	1		ESI : 565
594	1		FSI : 569
595	1		ESI : 623
596	1		ESI : 627
597	1		ESI : 643
598	1		ESI : 452
599	1		ESI : 466
600	1		ESI : 480
601	1		FSI : 630
602	1		ESI : 452

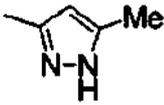
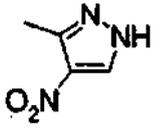
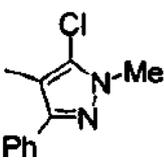
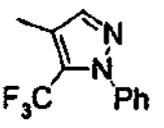
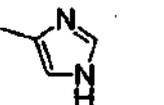
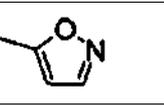
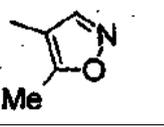
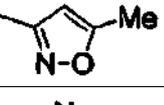
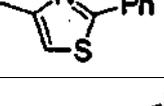
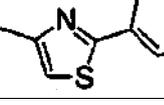
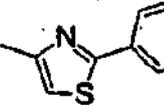
[Tabla 61]

603	1		ESI : 466
604	1		FSI : 480
605	1		FSI : 542
606	1		ESI : 451
607	1		ESI : 465
608	1		ESI:479
609	1		ESI : 479
610	1		ESI : 617
611	1		ESI : 575
612	1		ESI : 668
613	1, 2		ESI : 558

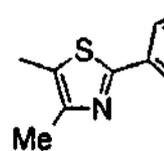
[Tabla 62]

614	1		FSI : 580
-----	---	---	-----------

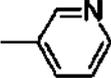
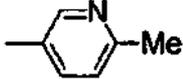
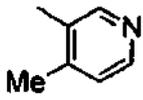
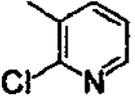
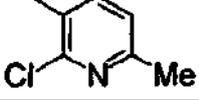
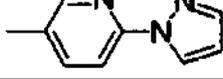
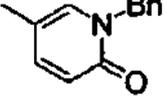
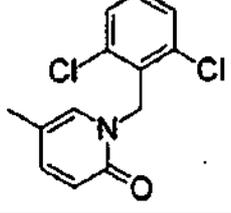
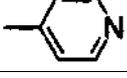
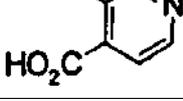
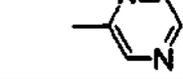
(continúa)

615	1		ESI : 466
616	1		ESI : 497
617	1		ESI : 576
618	1		ESI : 596
619	1		ESI : 452
620	1		ESI : 453
621	1		ESI : 467
622	1		ESI : 467
623	1		ESI : 545
624	1		ESI : 546
625	1		ESI : 546

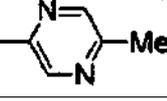
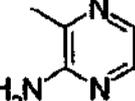
[Tabla 63]

626	1		ESI : 560
627	1		ESI : 470

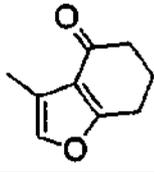
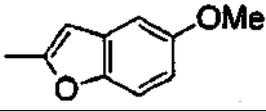
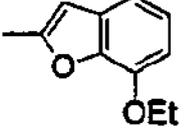
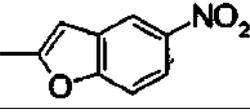
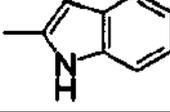
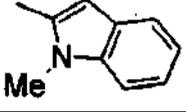
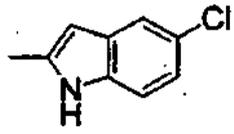
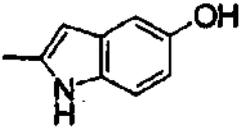
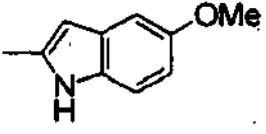
(continua)

628	1		ESI : 463
629	1		FSI : 477
630	1		ESI : 477
631	1		ESI : 497
632	1		FSI : 511
633	1		ESI : 529
634	1		ESI : 569
635	1		ESI : 637
636	1		ESI : 463
637	1, 2		ESI : 507
638	1		ESI : 464

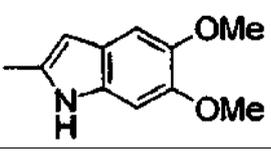
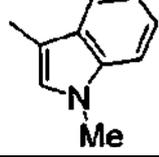
[Tabla 64]

639	1		ESI : 478
640	1		ESI : 479

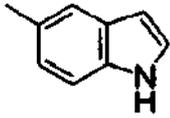
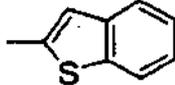
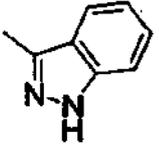
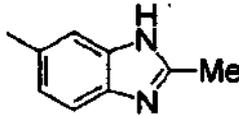
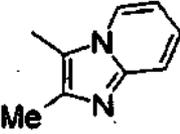
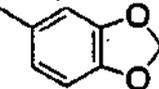
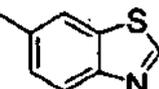
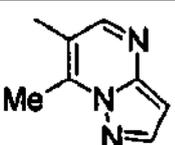
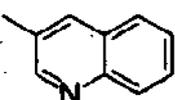
(continúa)

641	1		ESI : 520
642	1		ESI : 532
643	1		ESI : 546
644	1		ESI : 547
645	1		ESI : 501
646	1		ESI : 515
647	1		ESI : 535
648	1		ESI : 517
649	1		FSI : 531

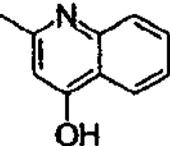
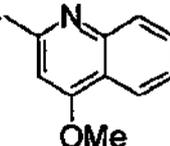
[Tabla 65]

650	1		ESI : 561
651			ESI : 515

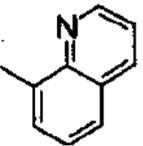
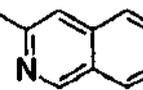
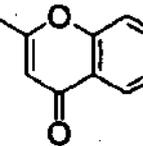
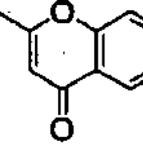
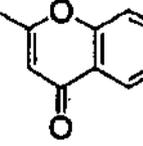
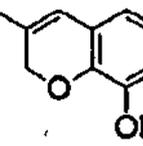
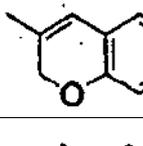
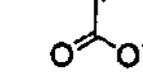
(continua)

652	1		ESI : 501
653	1		ESI : 518
654	1		ESI : 502
655	1		ESI : 516
656	1		ESI : 516
657	1		ESI : 506
658	1		ESI : 519
659	1		ESI : 531
660	1		ESI : 513

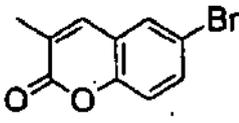
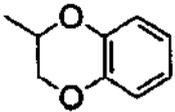
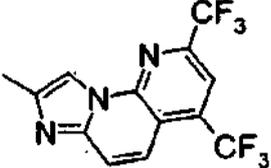
[Tabla 66]

661	1		ESI : 529
662	1		ESI : 543

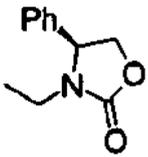
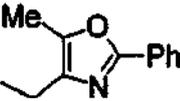
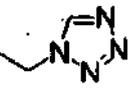
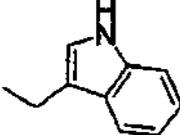
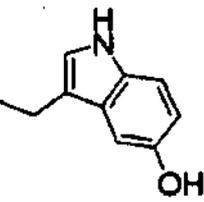
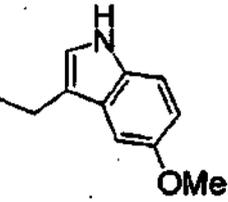
(continua)

663	1		ESI : 513
664	1		ESI : 513
665	1		ESI : 530
666	1		ESI : 544
667	1		ESI : 548
668	1		ESI : 546
669	1		ESI : 546
670	1		ESI : 530

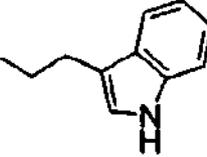
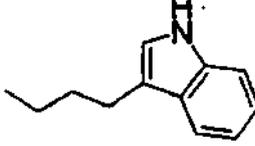
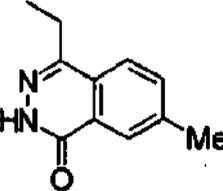
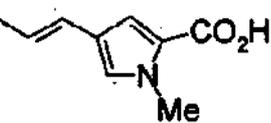
[Tabla 67]

671	1		ESI : 608
672	1		ESI : 520
673	1		ESI : 689

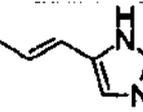
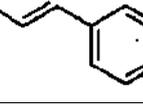
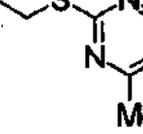
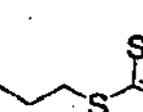
(continua)

674	1		ESI : 561
675	1		ESI : 557
676	1		ESI : 468
677	1		ESI : 515
678	1		ESI : 531
679	1		ESI : 545

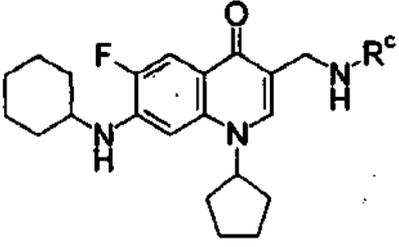
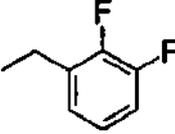
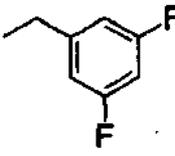
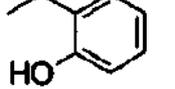
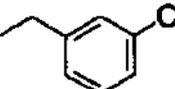
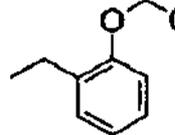
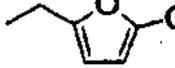
[Tabla 68]

680	1		ESI : 529
681	1		ESI : 543
682	1		ESI : 544
683	1, 2		ESI : 535

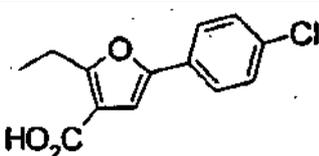
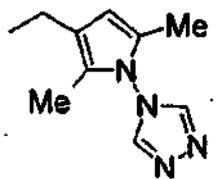
(continúa)

684	1		ESI : 478
685	1		ESI : 532
686	1		ESI : 538
687	1		ESI : 579

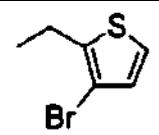
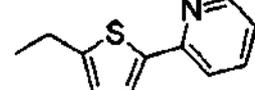
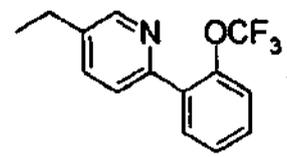
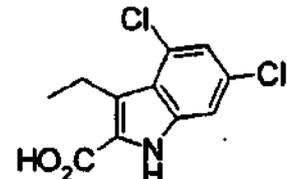
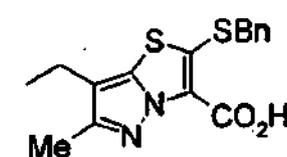
[Tabla 69]

			
Ej	Sin	R ^c	Datos
688	5		ESI : 484
689	5		ESI : 484
690	5		ESI : 464
691	5		ESI : 492
692	5		ESI : 522
693	5		ESI : 482

(continúa)

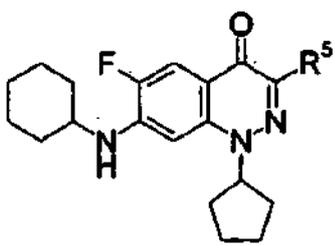
Ej	Sin	R ^c	Datos
694	5, 2		ESI : 592
695	5		ESI : 532

[Tabla 70]

696	5		ESI : 532
697	5		ESI : 531
698	5		ESI : 609
699	5, 2		ESI : 599
700	5, 2		ESI : 674

5

[Tabla 71]

			
Ej	Sin	R ^b	Datos
701	29	-CH ₂ OH	FAB : 360
702	39	-CHO	FAB : 358

(continúa)

Ej	Sin	R ^o	Datos
703	24		FAB : 428
704	2		FAB : 400

[Tabla 72]

Ej	Sin	R ^o	Datos
705	29	-CH ₂ OH	FAB : 360
706	39	-CHO	FAB : 358
707	24		FAB : 428
708	2		FAB : 400

5

[Tabla 73]

Ej	Sin	R ^o	Datos
709	40	-OH	FAB : 331
710	27	OCH ₂ CO ₂ Et	FAB : 417
711	2	-OCH ₂ CO ₂ H	FAB : 389
712	71	-CH ₂ OH	FAB : 345
713	39	-CHO	FAB : 343

[Tabla 74]

Ej.	Datos
32	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,48 (m, 5H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 8H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H), 4,98-5,07 (m, 1 H), 5,45 (s, 2H), 6,03-6,09 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H)
76	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,10-1,23 (m, 1H), 1,24-1,48 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,86 (quintuplete, J = 6,9 Hz, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,89-5,02 (m, 1H), 5,92 (d d, J = 22, 83 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)

ES 2 380 246 T3

(continua)

Ej.	Datos
80	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,10-1,24 (m, 1 H), 1,26-1,51 (m, 10H), 1,60-1,69 (m, 1 H), 1,71 -1,80 (m, 2H), 1,91-2,07 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 1H), 4,50 (d d, J = 4,9, 7,3 Hz, 1H), 5,03-5,15 (m, 1H), 6,23 (d d, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,81(d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)
82	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,23 (m, 1H), 1,26-1,51 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 1H), 4,56 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 6,23 (d d, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 15,23 (s a, 1H)
87	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,46 (m, 12H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,84-4,95 (m, 1H), 6,16-6,28 (m, 1H), 6,64-6,71 (m, 1H), 6,75-6,96 (m, 1H), 7,19-7,39 (m, 5H), 7,71 (d, J = 12,1 Hz, 1H)
95	RMN (DMSO-d ₆) δ; 0,74 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,12-1,53 (m, 5H), 1,58-2,00 (m, 9H), 3,52-3,68 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,67-4,81 (m, 1H), 6,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,72 (d d, J = 1,1, 12,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H)
106	RMN (DMSO-d ₂) δ; 1,11-1,23 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,71 -1,99 (m, 12H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,95 (d d, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 12,09 (s, 1H)
114	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,56 (m, 8H), 1,59-1,78 (m, 7H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 3,00 (d d, J = 10,4, 14,3 Hz, 1H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 4,72 (d d, J = 3,4, 10,4 Hz, 1H), 4,96 (quintuplete, J = 7,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 16,29 (s a, 1H)
125	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,12-1,24 (m, 1H), 1,26-1,48 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,61- 1,69 (m, 1H), 1,72-2,00 (m, 10H), 2,13-2,25 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 4,58 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (quintuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 6,22 (d d, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 14,87 (s a, 1H)
146	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,12-1,24 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 1,60-2,02 (m, 15H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 5,01 (quintuplete, J = 6,9 Hz, 1H), 5,95 (d d, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 11,60-12,40 (a, 1H)
196	RMN (DMSO-d ₆) δ; 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,10-1,23 (m, 1H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,61-1,79 (m, 5H), 1,81-1,97 (m, 4H), 3,53-3,66 (m, 1H), 4,69-4,80 (m, 1H), 6,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1 H), 11,30-11,70 (a, 1H)

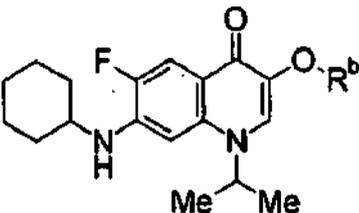
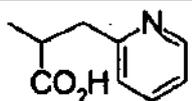
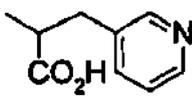
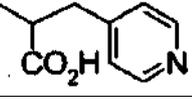
[Tabla 75]

202	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,12-1,25 (m, 1H), 1,26-1,49 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 10H), 1,93-2,01 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 5,05-5,13 (m, 1H), 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H)
233	RMN (DMSO-d ₆) δ; 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,11 -1,51 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 5H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53-3,64 (m, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H)
261	RMN (CD ₃ OD) δ; 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,26-1,41 (m, 3H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,79-2,02 (m, 8H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 12,4 Hz), 9,05 (s, 1H)
271	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,24 (m, 1H), 1,26-1,49 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 10H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 4H), 2,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,48-3,59 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 1H), 6,05 (d d, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H)
297	RMN (DMSO-d ₆) δ; 0,27-0,32 (m, 2H), 0,47-0,54 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 2H), 3,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,10 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,85 (s a, 1H)

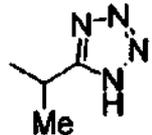
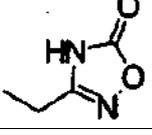
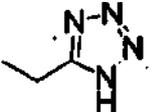
(continua)

321	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,47 (m, 5H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 1H), 5,02 (quintuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 6,11 (d d, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,84 (s, 1H)
324	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,09-1,23 (m, 1H), 1,25-1,52 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 1H), 5,01 (quintuplete, J = 6,5 Hz, 1H), 6,15 (d d, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H)
354	RMN (DMSO-d ₆) δ; 0,75 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,11-1,51 (m, 5H), 1,60-2,00 (m, 9H), 3,56-3,66 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 6,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,85 (s a, 1H)
378	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,24 (m, 1H), 1,25-1,47 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,71-1,91 (m, 8H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,44-3,56 (m, 1H), 4,99 (quintuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 5,93 (d d, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)
380	RMN (DMSO-d ₆) δ; 1,11-1,24 (m, 1H), 1,27-1,48 (m, 4H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 4H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 4H), 2,13-2,23 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 1H), 5,07 (quintuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 6,15 (d d, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,85 (s a, 1H)

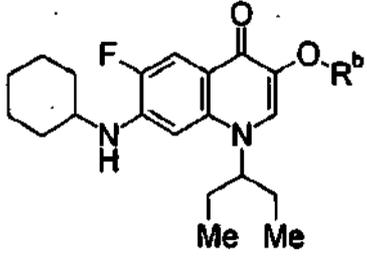
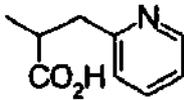
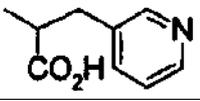
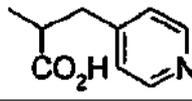
[Tabla 76]

	
Nº	R ^o
1	-CH(Et)CO ₂ H
2	-CH(nPr)CO ₂ H
3	-CH(iPr)CO ₂ H
4	
5	
6	
7	-CH ₂ C(O)NH ₂
8	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ CO ₂ H
9	-(CH ₂) ₂ -CH(OH)CO ₂ H
10	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ CO ₂ H
11	-(CH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
12	-(CH ₂) ₂ -C(Me) ₂ CO ₂ H
13	-CH(CO ₂ H)-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et

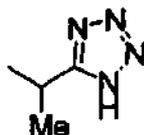
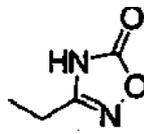
(continúa)

14	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
15	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
16	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
17	
18	
19	$-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{PO}_3\text{H}_2$
21	

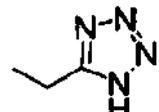
[Tabla 77]

	
Nº	R ^p
22	$-\text{CH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{H}$
23	$-\text{CH}(\text{nPr})\text{CO}_2\text{H}$
24	$-\text{CH}(\text{iPr})\text{CO}_2\text{H}$
25	
26	
27	
28	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
29	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
30	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
31	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$
32	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
33	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$

(continúa)

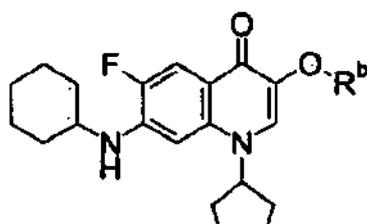
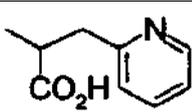
Nº	R ^p
34	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{H}$
35	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Et}$
36	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
37	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$
38	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{O})_2\text{Me}$
39	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
40	$-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$
41	
42	
43	$-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$
44	$-\text{CH}(\text{Bn})\text{CO}_2\text{H}$
45	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$

[Tabla 78]

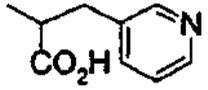
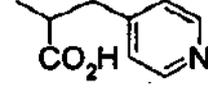
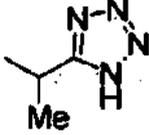
46	$-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
47	$-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$
48	$-(\text{CH}_2)_3-\text{PO}_3\text{H}_2$
49	

5

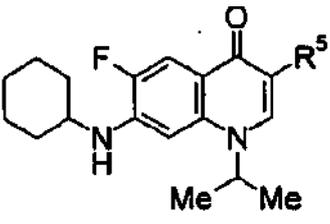
[Tabla 79]

	
Nº	R ^p
50	$-\text{CH}(\text{nPr})\text{CO}_2\text{H}$
51	

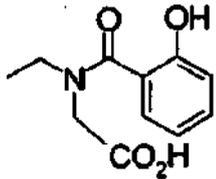
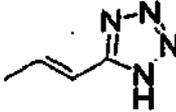
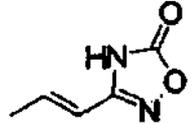
(continúa)

Nº	R ^p
52	
53	
54	-CH ₂ C(O)NH ₂
55	-CH(Me)C(O)NH ₂
56	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ CO ₂ H
57	CH ₂) ₂ -CH(OH)CO ₂ H
58	-(CH ₂) ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H
59	-CH(CO ₂ H)(CH ₂)-CO ₂ Et
60	-CH(CO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
61	-CH ₂ C(O)NH-S(O) ₂ Me
62	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Me
63	-CH ₂ C(O)NH-S(O) ₂ Ph
64	-CH(Me)C(O)NH-S(O) ₂ Ph
65	

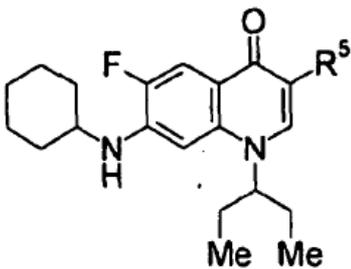
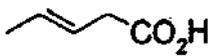
[Tabla 80]

Nº	R ^p
	
66	
67	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
68	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
69	
70	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
71	-NHC(O)CH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
72	-NHC(O)(CH ₂) ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H

(continúa)

Nº	R ^º
73	
74	
75	
76	
77	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H
78	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -PO ₃ H ₂
79	-NHC(O)CH(Me)CO ₂ H

[Tabla 81]

	
Nº	R ^º
80	
81	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
82	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
83	
84	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
85	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CH(Me)CO ₂ H
86	-NHC(OKCH ₂) ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H

(continúa)

Nº	R ^o
87	
88	
89	
90	

[Tabla 82]

Nº	R ^o
91	
92	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ H
93	-CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H
96	-NHC(O)CH ₂ CH(Me)CO ₂ H
97	-NHC(OKCH ₂) ₂ -CH(Me)CO ₂ H
98	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ -C(Me) ₂ CO ₂ H
99	
100	
101	

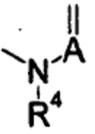
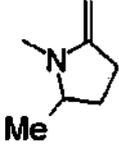
(continúa)

N°	R ^º
102	-NHC(O)CH(Me)CO ₂ H

[Tabla 83]

N°		R ⁵
103		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
104		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
105		
106		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
107		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H
108		-OCH ₂ CO ₂ H
109		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
110		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
111		
112		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
113	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
114		-OCH ₂ CO ₂ H
115		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
116		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
117		
118		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
119	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	
120		-OCH ₂ CO ₂ H
121		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
122		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
123		
124		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
125	-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	

(continúa)

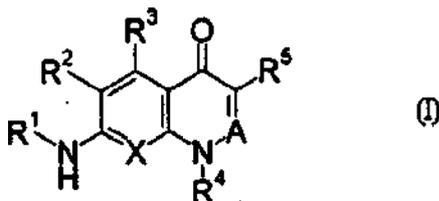
N°		R ⁵
126		-OCH ₂ CO ₂ H
127		-OCH(CH ₃)CO ₂ H
128		-OCH(CH ₂ Ph)CO ₂ H
129		
130		-NHC(O)-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
131		-NHC(O)-(CH ₂) ₂ CO ₂ H

Aplicabilidad industrial

- 5 Debido a que los derivados de la quinolona de la presente invención o las sales de los mismos presentan una excelente actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria o actividad inhibitoria del P2Y₁₂, son útiles como productos farmacéuticos, particularmente como inhibidores de la agregación plaquetaria o como inhibidores del P2Y₁₂. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades del sistema orgánico circulatorio estrechamente relacionadas con la formación de trombos mediante la agregación plaquetaria, tales como angina de pecho inestable, infarto de miocardio agudo y su prevención secundaria, re-obstrucción y re-estenosis después de la cirugía de derivación de la arteria coronaria, una operación PTCA o una operación de stent intravascular, aceleración de la trombolisis de la arteria coronaria y prevención de la re-obstrucción y enfermedades isquémicas similares; ataque isquémico cerebral transitorio (TIA) infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea (vasoespasmos) y los accidentes cerebrovasculares similares; enfermedad oclusiva arterial crónica y las enfermedades arteriales periféricas similares; y similares, y como un agente auxiliar en el momento de una operación quirúrgica cardiaca o una operación quirúrgica vascular.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de la quinolona representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



[Los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados,

R¹: cicloalquilo o alquileo C₁₋₆-cicloalquilo,

en la que el cicloalquilo en R¹ puede estar sustituido,

R²: -H o halógeno,

R³: -H, halógeno, -OR⁰ o -O-alquileo C₁₋₆-arilo,

R⁰: iguales o diferentes entre sí y cada uno representa -H o alquilo C₁₋₆, R⁴: alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-cicloalquilo, cicloalquilo o grupo heterocíclico,

en la que el cicloalquilo y el grupo heterocíclico en R⁴ pueden estar respectivamente sustituidos, R⁵: -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, halógeno alquileo C₂₋₆, -L-R^a, -C(O)R⁰, -O-R^b, -N(R⁶)₂, alquileo C₁₋₆-N(R⁶)(R^c), -N(R⁶)C(O)-R^d, alquileo C₁₋₆-N(R⁶)C(O)-R^d, alquileo C₁₋₆-N(R⁶)C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶)C(O)N(R⁰)-R^e, alquileo C₁₋₆-N(R⁶)C(O)N(R⁰)-R^e, -N(R⁶)S(O)₂N(R⁰)C(O)-R^d, -CH=NOH, cicloalquilo, grupo heterocíclico, (2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metilo o (4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metilo,

en la que el cicloalquilo y el grupo heterocíclico en R⁵ pueden estar respectivamente sustituidos,

R⁶: H, alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰ o alquileo C₁₋₆-P(O)(OR^P)₂, en la que el alquileo C₁₋₆ en R⁶ puede estar sustituido, L: alquileo C₁₋₆ o alquienilo C₂₋₆ que pueden estar respectivamente sustituidos R^a: -OR⁰, -CN, -O-

alquileo C₁₋₆-arilo, -O-alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, -C(O)R⁰, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)N(R⁰)-arilo, -C(O)N(R⁰)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R⁰)-S(O)₂-arilo, -C(O)N(R⁰)-S(O)₂-grupo heterocíclico, -NH₂OH, -OC(O)R⁰, -OC(O)-halógeno- alquilo C₁₋₆, -P(O)(OR^P)₂, arilo o grupo heterocíclico,

en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^a pueden estar sustituidos,

R^P: R¹, alquileo C₁₋₆-OC(O)- alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-OC(O)-cicloalquilo, alquileo C₁₋₆-OC(O)- alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-OC(O)-cicloalquilo, o alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico,

en la que el grupo heterocíclico en R^P puede estar sustituido,

R^b: H, cicloalquilo, arilo, grupo heterocíclico, alquileo C₁₋₆-R^{ba} o alquienilo C₂₋₆-R^{ba}, en la que el alquileo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, cicloalquilo, arilo y el grupo heterocíclico en R^b pueden estar sustituidos.

R^{ba}: OR⁰, -O-Si(alquilo C₁₋₆)₃, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH; -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-S(O)₂- alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R⁰)-S(O)₂-arilo, -C(NH₂)=NOH, -C(NH₂)=NO-C(O)R⁰, -C(NH₂)=NO-C(O) alquileo C₁₋₆-C(O)R⁰, -CO₂-alquileo C₁₋₆-arilo, -P(O)(OR^P)₂, -C(O)R⁰, -C(O)-arilo, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico, en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^{ba} pueden estar sustituidos,

R^c: H, alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-OR⁰, alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, alquileo C₁₋₆-C(O)NHOH, alquileo C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, alquileo C₁₋₆-P(O)(OR^P)₂, alquileo C₁₋₆-arilo, alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico, arilo o grupo heterocíclico, en la que el alquileo C₁₋₆, el arilo y el grupo heterocíclico en R^c pueden estar sustituidos,

R^d: alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₆, halógeno- alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-R^{da}, alquienilo C₂₋₆-R^{da}, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico, en la que el alquileo C₁₋₆, el alquienilo C₂₋₆, el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico en R^d pueden estar sustituidos,

R^{da}: -CN, -OR⁰, -OC(O)R⁰, -O-alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-arilo, -CO₂R⁰, -C(O)NHOH, -C(O)N(R⁰)₂, -CO₂-alquileo C₁₋₆-N(R⁰)₂, -P(O)(OR^P)₂, -N(R⁶)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -C(O)N(R⁰)-arilo, -C(O)N(R⁰)-(alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -CO₂R⁰)-arilo, -N(R⁰)C(O)-arilo, -N(R⁰)C(O)-OR⁰, -N(R⁰)C(O)-O-alquileo C₁₋₆-arilo, -N(R⁰)S(O)₂-arilo, -S-grupo heterocíclico, -C(O)N(R⁰)-grupo heterocíclico, -N(R⁰)C(O)-grupo heterocíclico, cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico,

en la que el cicloalquilo, el arilo y el grupo heterocíclico en R^{da} pueden estar sustituidos,

R^e: alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, alquileo C₁₋₆-C(O)NHOH, alquileo C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico, arilo, grupo heterocíclico, -S(O)₂-arilo o -S(O)₂- grupo heterocíclico,

en la que el arilo y el grupo heterocíclico en R^e pueden estar sustituidos,

X: CH o N,

A: C(R⁷) o N,

R⁷: -H y alquilo C₁₋₆,

o R⁴ y R⁷ pueden formar juntos un alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido,

con la condición de que se excluya 7-(ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo.

2. El compuesto descrito en la reivindicación 1, caracterizado por que X es CH.

3. El compuesto descrito en la reivindicación 2, caracterizado por que R³ es -H, -OH o -F.

4. El compuesto descrito en la reivindicación 3, caracterizado por que A es CH.

5. El compuesto descrito en la reivindicación 4, caracterizado por que R¹ es ciclohexilo o ciclopropilmetilo.

6. El compuesto descrito en la reivindicación 5, caracterizado por que R² es -F.

7. El compuesto descrito en la reivindicación 6, caracterizado por que R⁴ es C₁₋₆ alquilo o cicloalquilo.

8. El compuesto descrito en la reivindicación 7, caracterizado por que R⁵ es -N(R⁰)C(O)-alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, alquenileno C₂₋₆-CO₂R⁰, -O alquileo C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-(alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -CO₂R⁰)-arilo u -O-alquenileno C₂₋₆-CO₂R⁰.

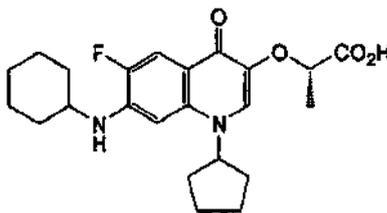
10

9. El compuesto descrito en la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido 4-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-4-oxobutanoico, ácido 5-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]amino]-5-oxopentanoico, ácido (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrílico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-3-fenilpropanoico, ácido (2E)-3-[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]acrílico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]-3-fenilpropanoico, ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico, y ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 144

15

20

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es ácido (2S)-2-[[7-(ciclohexilamino)-1-ciclopentil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]oxi]propanoico.



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

12. La composición farmacéutica descrita en la reivindicación 11, que es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

13. La composición farmacéutica descrita en la reivindicación 11, que es un inhibidor del P2Y₁₂.

35

14. El uso del compuesto descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un inhibidor de la agregación plaquetaria o un inhibidor del P2Y₁₂.

40

15. El compuesto descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad del sistema orgánico circulatorio estrechamente relacionada con la formación de trombos por agregación plaquetaria.