

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 137**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61P 3/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07F 7/18	(2006.01)	
A61K 31/4375	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08759523 .7**
96 Fecha de presentación: **13.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2148862**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54

Título: **Dihidroquinonas y dihidronaftiridinas como inhibidores de las JNK**

30

Prioridad:
14.05.2007 US 930054 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73

Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72

Inventor/es:
**ABBOT, Sarah C.;
BOICE, Genevieve N.;
BUETTELMANN, Bernd;
GOLDSTEIN, David Michael;
GONG, Leyi;
HOGG, Joan Heather;
IYER, Pravin;
MCCALEB, Kristen Lynn y
TAN, Yun-chou**

74

Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

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 2 382 137 T3

DESCRIPCIÓN

Dihidroquinonas y dihidronaftiridinas como inhibidores de las JNK

- 5 La presente invención se refiere en general a los ámbitos de la química médica y del tratamiento de los trastornos inflamatorios. Más en concreto, la invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña de las JNK, a compuestos y formulaciones para inhibir las JNK y para tratar los trastornos mediados por las JNK y similares.

10 Las quinasas c-Jun-N-terminales (JNK) forman parte del grupo de las proteína-quinasas activadas con mitógeno junto con la p38 y las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). Se han identificado tres genes distintos (jnk1, jnk2 y jnk3) que codifican a 10 variantes de empalme (Y.T. Ip y R.J. Davis, Curr. Opin. Cell Biol. 10, 205-19, 1998). La JNK1 y JNK2 se expresan en una gran variedad de tejidos, mientras que la JNK3 se expresa principalmente en neuronas y en menor grado en el corazón y los testículos (D.D. Yang y col., Nature 389, 865-70, 1997). Los componentes del grupo JNK se activan por acción de citocinas pro-inflamatorias, como son el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β), así como el estrés de origen ambiental. La activación de las JNK está mediada por quinasas situadas en posición ascendente (upstream), la MKK4 y la MKK7, mediante la fosforilación dual de la Thr-183 y Tyr-185 (B. Derjard y col., Cell 76, 1025-37, 1994). Se ha constatado que la MKK4 y la MMK7 pueden activarse con diversas quinasas situadas en posición ascendente, incluidas la MEKK1 y la MEKK4, en función de los estímulos externos y del contexto celular (D. Boyle y col., Arthritis Rheum. 48, 2450-24, 2003). La especificidad de la señalización de la JNK se logra formando un complejo de señalización específico de la JNK que contiene múltiples componentes de la cascada de quinasas empleando proteínas de andamio llamadas proteínas de interacción con JNK (J. Yasuda y col., Mol. Cell. Biol. 19, 7245-54, 1999). Se ha constatado que las JNK desempeñan un papel importante en la inflamación, las funciones de las células T, la apoptosis y la supervivencia celular por fosforilación de sustratos específicos, incluidos los factores de transcripción, como son el c-Jun, el componente del grupo de las proteínas-1 activadoras (AP1) y del ATF2, así como factores que no son de transcripción, por ejemplo el IRS-1 y Bcl-2 (A.M. Manning y R.J. Davis, Nat. Rev. Drug Discov. 2, 554-65, 2003). Se cree que la sobre-activación de las JNK es un mecanismo importante en las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neurológicas así como en el cáncer.

30 La WO 2005014576 describe derivados de isoquinolina como agentes preventivos/terapéuticos para la condición patológica asociada con la JNK. La WO 03051277 describe derivados de bencimidazol como compuestos activos en terapia, especialmente en el tratamiento de c-Jun N-terminal quinasa. El artículo de Liu et Al BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 16, n° 10, 2006, páginas 2590-2594, describe 1,9-dihidro-9-hidroxi-pirazolo[3,4-b]quinolin-4-onas como inhibidores de c-Jun-N-terminal quinasa (JNK). El artículo de Bain J et Al, BIOCHEMICAL JOURNAL, Vol. 371, n° 1, 2003, páginas 199-204, describe las especificidades de los inhibidores de proteína quinasa.

40 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones. Además del hinchamiento de las articulaciones y del dolor causado por el proceso inflamatorio, la mayoría de pacientes de RA acaban desarrollando una lesión articular debilitadora y la deformación articular. Varios grupos de indicios farmacológicos y genéticos poderosos obtenidos en modelos celulares y animales sugieren con fuerza la relevancia y la importancia de las JNK activadas en la patogénesis de la RA. En primer lugar, se ha detectado una activación anormal de las JNK en las articulaciones artríticas humanas de pacientes de RA (G. Schett y col., Arthritis Rheum. 43, 2501-12, 2000) y en articulaciones artríticas de roedores en modelos animales de artritis (Z. Han y col., J. Clin. Invest. 108, 73-81, 2001). Además, la inhibición de la activación de las JNK con inhibidores selectivos de JNK bloquea a las citocinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviocitos, macrófagos y linfocitos humanos (Z. Han y col., lugar citado, 2001). Es importante destacar que la administración de inhibidores selectivos de JNK en ratas con artritis de adyuvante (Z. Han y col., lugar citado, 2001) o en ratones con artritis inducida con colágeno (P. Gaillard y col., J. Med. Chem. 14, 4596-607, 2005) protege eficazmente las articulaciones de la destrucción y reduce de modo significativo el hinchamiento de las garras mediante la inhibición de las citocinas y la expresión de la colagenasa.

55 El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por una hiper-respuesta bronquial asociada a cambios estructurales de las vías respiratorias (B. Bradley y col., J. Allergy Clin. Immunol. 88, 661-74, 1991). Se ha observado que este trastorno puede desencadenarse por muchos tipos de células de las vías respiratorias, incluidos los linfocitos T, los eosinófilos, los mastocitos, los neutrófilos y las células epiteliales (J. Bousquet y col., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, 1720-45, 2000). Las JNK han emergido como dianas terapéuticas prometedoras para el tratamiento del asma, basado en los recientes estudios de revisión de planteamiento: se ha puesto de manifiesto que los inhibidores de la JNK bloquean de modo significativo la producción de RANTES en células lisas activadas de las vías respiratorias humanas (K. Kujime y col., J. Immunol. 164, 3222-28, 2000). Lo que es más importante, se ha observado que los inhibidores de JNK tienen buena eficacia en modelos crónicos de ratas y ratones por su capacidad de reducir la infiltración celular, la inflamación, la hiper-respuesta, la proliferación de células de músculo liso y la producción de IgE (P. Nath y col., Eur. J. Pharmacol. 506, 273-83, 2005; P. Eynott y col., Br. J. Pharmacol. 140, 1373-80, 2003). Estas observaciones sugieren un rol importante de las JNK en la inflamación alérgica, en los procesos de

remodelación de las vías respiratorias asociados con la tendencia a la hiper-respuesta. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de las JNK sea beneficioso para el tratamiento del asma.

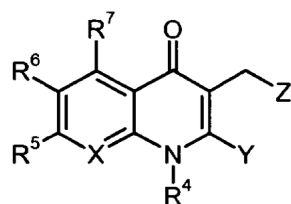
La diabetes de tipo 2 es la enfermedad metabólica más grave y predominante, que se caracteriza por la resistencia a la insulina y el desequilibrio en la secreción de insulina como resultado de una inflamación crónica de nivel bajo y un metabolismo anormal de lípidos asociado con un estrés oxidante. Se ha publicado que la actividad de la JNK se eleva de forma anormal en varios tejidos diana diabéticos en condiciones de obesidad y diabetes (J. Hirosumi y col., *Nature* **420**, 333-36, 2002; H. Kaneto, *Expert. Opin. Ther. Targets* **9**, 581-92, 2005). La activación del mecanismo de la JNK mediante citocinas pro-inflamatorias y estrés oxidante regula de modo negativo la señalización de la insulina a través de la fosforilación del sustrato llamado *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) en la Ser³⁰⁷, por consiguiente contribuyen a la resistencia a la insulina y a la tolerancia de la glucosa (J. Hirosumi y col., *Nature*, lugar citado, 2002; Y. Lee y col., *J. Biol. Chem.* **278**, 2896-902, 2003; Y. Nakatani y col., *J. Biol. Chem.* **279**, 45803-09, 2004). Se han obtenido indicios genéticos concluyentes de estudios elegantes con modelos animales empleando ratones *jnk*^{-/-} cruzados con ratones genéticamente obesos (ob/ob) o con ratones obesos a raíz de la dieta ingerida. La pérdida de las funciones de la JNK1 (*JNK1*^{-/-}), pero no de las JNK2 (*jnk2*^{-/-}), protege a los ratones obesos del aumento de peso, aumenta los niveles de estado constante de glucosa en la sangre y disminuye los niveles de insulina en plasma (J. Hirosumi y col., *Nature*, lugar citado, 2002). Estos estudios demuestran la utilidad de los inhibidores de JNK para el tratamiento de la obesidad/diabetes de tipo 2.

Las enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Alzheimer (AD), la de Parkinson (PD) y la apoplejía, son enfermedades del SNC que se caracterizan por la pérdida sináptica, la atrofia y la muerte neuronal. Se ha constatado que el mecanismo de la JNK que conduce a la activación de la c-Jun desempeña un rol causal en la apoptosis de neuronas embrionarias primarias aisladas y líneas celulares neuronales múltiples después de la inducción de una gran variedad de estímulos (D. Bozyczko-Coyne y col., *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **1**, 31-49, 2002). Se ha observado la sobre-activación de la JNK en cerebros humanos de pacientes de AD (J. Pei y col., *J. Alzheimers Dis.* **3**, 41-48, 2001) o en secciones de cerebros de roedores derivados de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas (M. Saporito y col., *J. Neurochem.* **75**, 1200-08, 2000). Por ejemplo, se detectan más fosfo-JNK en los cerebros "post-mortem" de pacientes de AD. La administración del péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el modelo de AD de roedores inducida por la administración de péptido β -amiloide previene el desequilibrio de la plasticidad sináptica. En los modelos animales de la PD (modelo MPTP), se observan niveles elevados de fosfo-MKK4 y fosfo-JNK de modo concomitante con la muerte de células neuronales. La transferencia genética adenovírica del péptido inhibidor de la JNK (péptido JIP-1) hacia el cuerpo estriado de los ratones atenúa el desequilibrio de la conducta por inhibición de la JNK mediada por el MPTP, la activación de c-Jun y de caspasa, por consiguiente bloquea la muerte de células neuronales en la sustancia negra (X. Xia y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98**, 10433-38, 2001). Además, en el modelo animal de apoplejía isquémica inducida por la excitotoxicidad de glutamato, los ratones deficientes en JNK3, pero no en JNK1 ni en JNK2, se muestran resistentes al ataque epiléptico mediado por el ácido caínico (agonista de receptor de glutamato) o a la muerte neuronal (D.D. Yang y col., *Nature* **389**, 865-70, 1997). Estos datos sugieren que la JNK3 es causante sobre todo de la excitotoxicidad del glutamato, un importante componente de los estados patológicos isquémicos. En su conjunto, estos datos sugieren que las JNK son dianas atractivas para el tratamiento de múltiples enfermedades del SNC asociadas con la muerte de células neuronales.

El crecimiento celular incontrolado, la proliferación y la migración junto con una angiogénesis descontrolada conducen a la formación de tumores malignos. El mecanismo de transducción de señales de la JNK puede que actúe de forma no exclusiva en la apoptosis, la activación persistente de la JNK conduce a la activación de la AP1, que se ha observado recientemente como implicada en la supervivencia celular de tipos de cáncer específicos, como son los tumores gliales y la BCL-ABL transformada en linfoblastos B (M. Antonyak y col., *Oncogene* **21**, 5038-46, 2002; P. Hess y col., *Nat. Genet.* **32**, 201-05, 2002). En el caso de tumores gliales, se ha observado una mayor actividad JNK/AP1 en la mayor parte de las muestras de tumores cerebrales primarios. Para los linfoblastos B transformados, se constata que la BCL-ABL activa el mecanismo de la JNK, que a su vez, incrementa la expresión del gen *bcl-2* anti-apoptótico. Es interesante reseñar que la resistencia multi-fármaco y la hiper-proliferación observada en el tratamiento de pacientes de AML reacios al tratamiento se ha asociado causalmente con la actividad JNK persistente, presente en estas muestras de AML (L. Cripe y col., *Leukemia* **16**, 799-812, 2002). La activación de JNK en células leucémicas da como resultado una expresión inducida de bombas de eflujo, por ejemplo la *mdr1* y la *MRP1*, que provocan la resistencia a múltiples fármacos. Además, los genes con un beneficio de supervivencia, en respuesta al estrés oxidante, incluida la glutatona-S-transferasa π y la γ -glutamyl-cisteína-sintasa, se regulan en sentido creciente cuando se activa el mecanismo de la JNK.

Por consiguiente, los moduladores de JNK son útiles para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades y/o estados patológicos.

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde

X es CR¹¹ o N;

Y es -C(O)R³, heteroarilo de 5-miembros o heterociclilo de 5 miembros;

Z es fenilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con R¹ y R²;

R¹ y R² son cada uno, independientemente, H, halógeno, CN, alquilo inferior, o -Y¹-Y²-Y³-R⁸, o R¹ y R² juntos forman -O-CH₂)_nO- en donde n es 1 o 2;

Y¹ es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -S-, -SO₂- o un enlace;

Y² es cicloalquilenlo, heterocicloalquilenlo, alquilenlo inferior o un enlace;

Y³ es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -SO₂- o un enlace;

R⁸ es H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -NR⁹R¹⁰, en la que cuando R⁸ es distinto de H, entonces está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno, CF₃, u -OH;

R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

R³ es OH, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior, o -NR⁹R¹⁰;

R⁴ es alquilo inferior, fenilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano, o halo-alquilo inferior;

R⁵ y R⁶ son cada uno, con independencia entre sí, H, halógeno, ciano, alquilo inferior, -CF₃, alcoxi inferior, -OCHF₂, -NO₂ o -NR⁹R¹⁰;

R⁷ es H, F, Cl, metilo u OH;

R¹¹ es H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

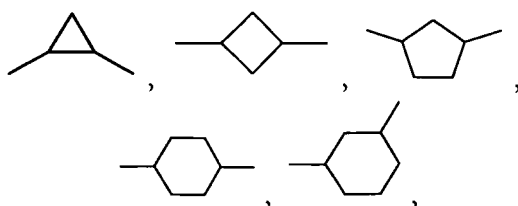
Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Cabe señalar que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" indica un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. "Alquilo ramificado" indica un resto alquilo que tiene por lo menos una ramificación, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo y similares. De modo similar, "alcoxi inferior" indica un resto de la fórmula -OR y "acilo" indica un resto de la fórmula -C(O)R, en la que R es alquilo inferior.

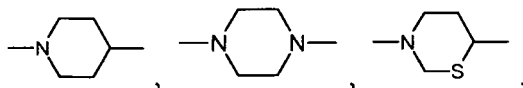
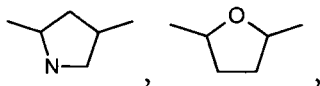
"Alquilenlo" significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, que tiene de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado que tiene de tres a seis átomos de carbono, p.ej., metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"Cicloalquilenlo" significa un resto hidrocarburo divalente de tres a ocho átomos de carbono que incorporan un anillo carbocíclico. Ejemplos de restos de cicloalquilenlo incluyen, sin limitación,



y similares.

"Heterocicloalquileno" significa un resto cicloalquileno en donde uno, dos, o tres átomos de carbono se sustituyen con heteroátomos (O, N o S), en donde el resto heterocicloalquileno contiene todavía por lo menos dos átomos de carbono. Ejemplos de restos heterocicloalquileno incluyen, sin limitación



y similares.

"Alquileno-dioxi" significa un resto divalente de la fórmula $-O-R-O-$, en la que R es alquileno ya definido antes.

"Ariilo" significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que tiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto ariilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente, de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente es con independencia hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R^a-R^b$, en la que R^a es alquileno y R^b es cicloalquilo, ya definidos antes.

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, incluido el alquilo C_4-C_7 ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son con independencia entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y si n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; si n es 1, R^d es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y si n es 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará situado en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotipiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno", y "haluro" se emplean indistintamente y significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo como se ha definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno igual o diferente. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

- “Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, que tiene de uno a tres anillos y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, 5 imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo y similares.
- 10 “Opcionalmente sustituido” significa un resto que está sustituido por independencia de una a tres veces por sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior, halógeno, OH, ciano, amino, nitro, alcoxi inferior y halo-alquilo inferior.
- “Grupo saliente” significa un grupo con el significado que se le asocia convencionalmente en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo que puede desplazarse en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de 15 grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.
- “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede 20 ocurrir, pero no de modo forzoso, y que la descripción incluye los casos en los que tal hecho o circunstancia ocurren y aquellos en los que no ocurren.
- “Enfermedad” y “estado patológico” significan cualquier enfermedad, estado patológico, síntoma, trastorno o indicación. 25
- “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones en las que se realiza la reacción descrita en relación con el mismo, incluidos por ejemplo el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y 30 similares. A menos que se indique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.
- “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para preparar una composición farmacéutica composición farmacéutica y que en general es seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido y que 35 incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y para el uso veterinario.
- “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido recién definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales compuestos incluyen: 40 las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o las formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, 45 ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o sales formadas cuando está presente un protón ácido en el compuesto original y se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, tri-etanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido 50 cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares.
- Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, 55 calcio, cinc y magnesio.
- “Grupo protector” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que se puede llevar a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido convencional asociado con este término en química orgánica sintética. Ciertos procesos de esta invención 60 se basan en los grupos protectores que bloquean átomos de nitrógeno y/o de oxígeno reactivos, que están presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan indistintamente e indican aquellos grupos orgánicos, de los cuales se pretende proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones molestas durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobencilo, 65 CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. Los expertos en

síntesis orgánica sabrán elegir el grupo apropiado, que sea capaz de resistir las reacciones siguientes y que después pueda eliminarse fácilmente.

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los humanos; los primates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de simios y monos; los animales de interés ganadero, por ejemplo el ganado bovino, los caballos, las ovejas, las cabras y los cerdos; los animales domésticos, tales como los conejos, los perros y los gatos; los animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, los ratones, las cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a los pájaros, y similares. El término “sujeto” no denota una edad ni un sexo concretos.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento del estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, del estado patológico tratado, de la severidad y de la enfermedad tratada, la edad y el estado de salud general del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del personal facultativo o del veterinario y otros factores.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye:

(i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado;

(ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” referidos a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Por tanto la reacción para obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos, que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios, que, en último término, conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

Un “trastorno mediado por las JNK” significa un estado patológico causado por una actividad o expresión elevadas de las JNK, que puede aliviarse inhibiendo la actividad de las JNK. Los ejemplos de trastornos mediados por las JNK incluyen la artritis reumatoide, es asma, la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la hiperproliferación celular y similares.

La invención proporciona compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos inflamatorios así como métodos para tratar trastornos mediados por las JNK.

En compuestos actualmente preferidos del invento, R^6 y R^7 son cada uno H. En otros compuestos preferidos del invento, R^{11} es también H.

En algunos compuestos actualmente preferidos del invento R^5 es halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo.

En algunos compuestos actualmente preferidos del invento R^4 es fenilo o heteroarilo. En algunos compuestos actualmente preferidos del invento Y es $-C(O)R^3$, en donde R^3 es alcoxo inferior.

En un grupo de compuestos actualmente preferidos del invento, Z es fenilo y R^2 es H. En algunos compuestos actualmente preferidos R^1 es $-Y^1-Y^2-Y^3R^6$, en donde Y^1 es sulfonilo. En algunos compuestos actualmente preferidos de este grupo, Y^2 es heterocicloalquileo e Y^3 es $-O-$. En otros compuestos actualmente preferidos, Y^2 es alquileo inferior e Y^3 es un enlace. En otros compuestos preferidos Y^1 es $-C(O)NH-$.

En otro grupo de compuestos actualmente preferidos del invento Z es heterociclilo.

En otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, y R^3 es metoxi. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, R^3 es metoxi y R^7 es H. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, R^3 es metoxi, R^7 es H, Z es fenilo y R^2 es H. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, R^3 es metoxi, R^7 es H, Z es fenilo, R^2 es H y R^6 es H. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, R^3 es metoxi, R^7 es H, Z es fenilo, R^2 es H, R^6 es H y R^5 se elige del grupo constituido por H, F, Cl, Me y CF_3 . En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es $-C(O)R^3$, R^3 es metoxi, R^7 es H, Z es fenilo, R^2 es H, R^6 es H, R^5 se elige del grupo constituido por H, F, Cl, Me y CF_3 y X es

CH o N. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es -C(O)R³, R³ es metoxi, R⁷ es H, Z es fenilo, R² es H, R⁶ es H, R⁵ se elige del grupo constituido por H, F, Cl, Me y CF₃, X es CH o N y R₁ es -Y¹-Y²-Y³R⁸, en donde Y₁ es SO₂. En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es -C(O)R³, R³ es metoxi, R⁷ es H, Z es fenilo, R² es H, R⁶ es H, R⁵ se elige del grupo constituido por H, F, Cl, Me y CF₃, X es CH o N y R₁ es -Y¹-Y²-Y³R⁸, en donde Y₁ es SO₂, Y² es un enlace, Y³ es un enlace, y R⁸ es alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo, cicloalquilo sustituido por hidroxilo, heterocicloalquilo sustituido por hidroxilo, o -NR⁹R¹⁰ sustituido por hidroxilo.

En todavía otra modalidad el presente invento proporciona un compuesto de fórmula I en donde Y es -C(O)R³, R³ es metoxi, R⁷ es H, Z se elige del grupo constituido por piperidilo, pirrolidilo, ciclopropilo, pirazolilo, piperacínilo, morfolino y pirimidinilo.

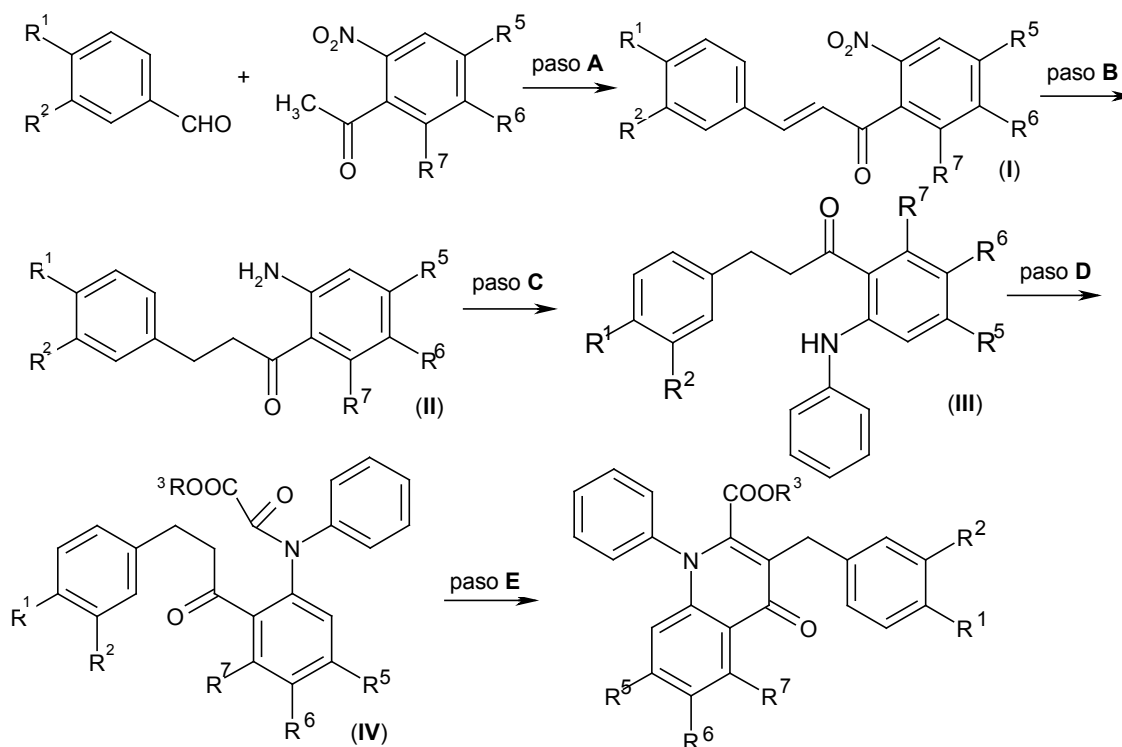
Otro aspecto del invento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen se realizan con preferencia en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 180°C, con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20 °C.

Los compuestos del invento se preparan de conformidad con los esquemas mostrados a continuación y utilizando los procedimientos expuestos en los ejemplos. En los esquemas siguientes se representan algunas vías sintéticas posibles que conducen a los compuestos que son objeto de la invención. Los restos R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

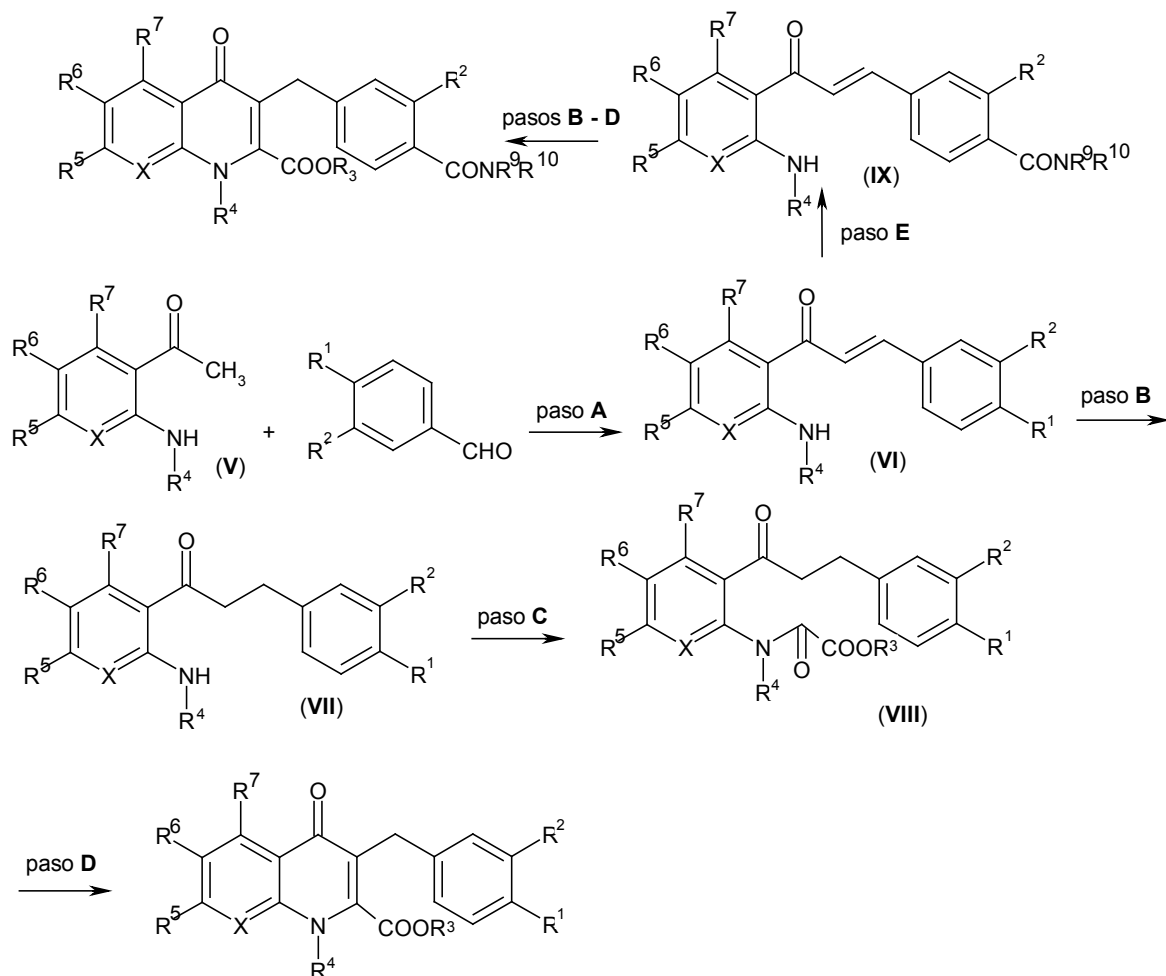
Esquema I



En el paso A, un benzaldehído sustituido se somete a una condensación aldólica con una 2-nitroacetofenona sustituida, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo NaOH, en un disolvente prótico polar, por ejemplo una mezcla metanol/agua, obteniéndose la correspondiente cetona α,β-insaturada de la fórmula (I). Este producto puede reducirse a la correspondiente anilina saturada (II) por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo

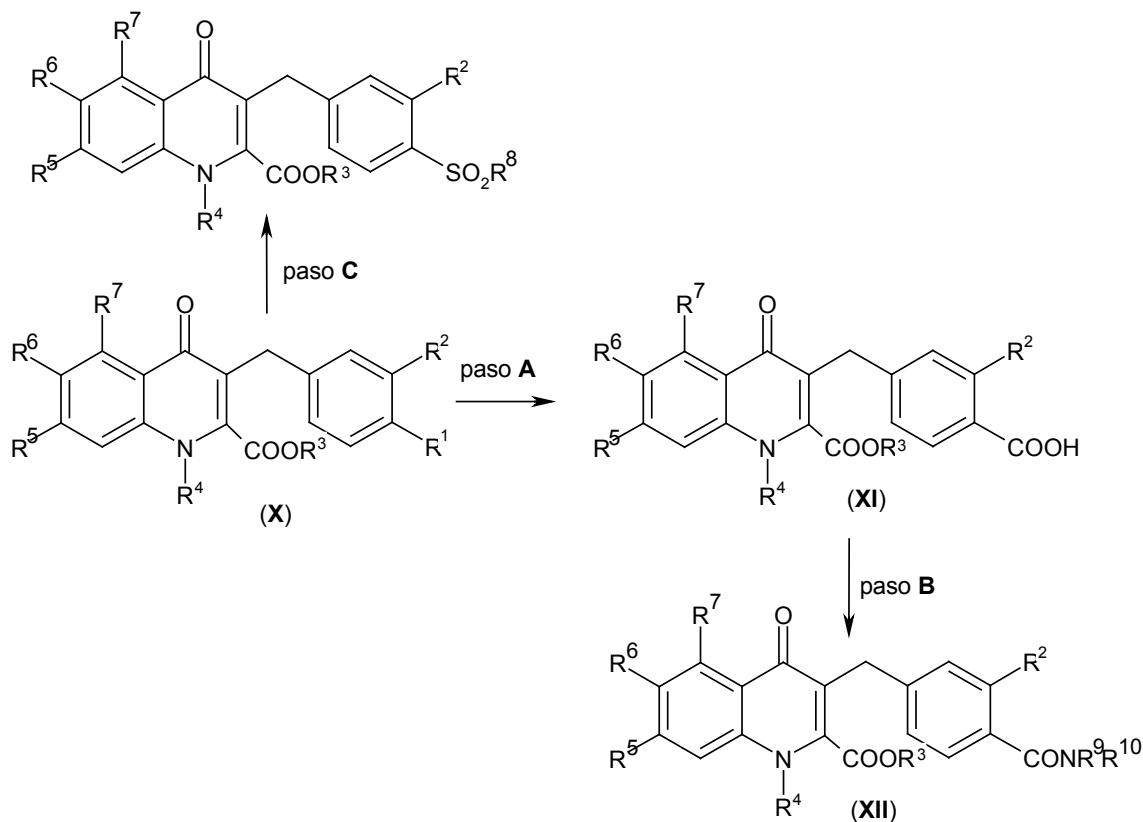
óxido de platino (IV), en un disolvente polar, por ejemplo metanol o tetrahidrofurano o una mezcla de los descritos antes en el paso B. La anilina (II) puede condensarse con yodobenceno por calentamiento a 160°C en presencia de cobre (0), yoduro potásico y carbonato potásico, en un disolvente polar, por ejemplo éter de butilo, del modo descrito en el paso C. En el paso D, puede acilarse la anilina de la fórmula (IV) por calentamiento a reflujo en presencia de un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de metil-oxalilo, en un disolvente apolar, por ejemplo tolueno. Puede ciclarse la amida (IV) por calentamiento a reflujo en un disolvente prótico polar, por ejemplo metanol, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, del modo descrito en el paso E, obteniéndose la correspondiente 1,4-dihidroquinolina.

Esquema II



En el paso A, se condensa un benzaldehído sustituido con una acetofenona sustituida o 1-piridin-3-il-etanona (V), en presencia de una base inorgánica por ejemplo NaOH, en un disolvente prótico polar, por ejemplo MeOH, obteniéndose la correspondiente cetona α,β -insaturada de la fórmula (VI). Este producto puede reducirse a la correspondiente cetona saturada por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo óxido de platino (IV), en una mezcla de disolventes polares, por ejemplo etanol y AcOEt, del modo descrito en el paso B. Cuando R^1 o R^2 son cloro, este resto puede reducirse simultáneamente empleando paladio sobre carbón como catalizador en lugar de óxido de platino (IV). En el paso C, puede acilarse la anilina (VII) por calentamiento a reflujo en presencia de un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de metil-oxalilo, en un disolvente apolar, por ejemplo tolueno. La amida (VIII) puede ciclarse por calentamiento a reflujo en un disolvente prótico polar, por ejemplo metanol, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, del modo descrito en el paso D, obteniéndose la correspondiente 1,4-dihidroquinolina. Cuando R^1 es un resto éster de ácido carboxílico, en el paso de condensación A, se pueden formar tanto el éster como el ácido carboxílico, este último por hidrólisis; a continuación puede condensarse el ácido con una amina NHR^9R^{10} en presencia de agentes de adición, por ejemplo EDCI y BOP, y una base orgánica, por ejemplo diisopropiletilamina, en un disolvente polar, por ejemplo tetrahidrofurano. La amida de la fórmula genérica (IX) puede someterse a los mismos pasos descritos antes, de B a D, obteniéndose la correspondiente 1,4-dihidroquinolina.

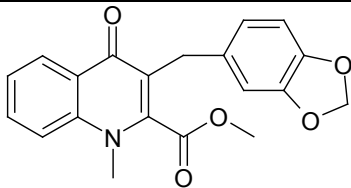
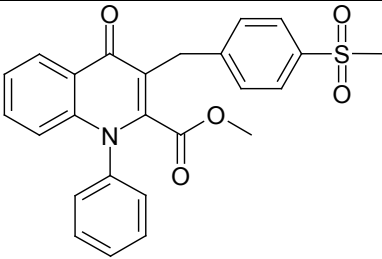
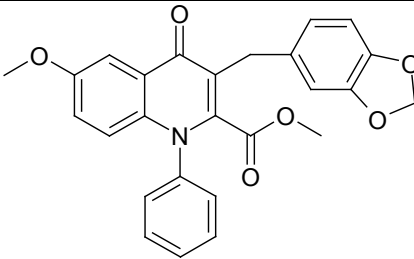
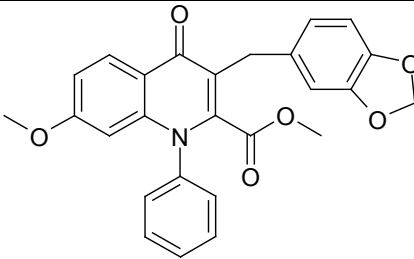
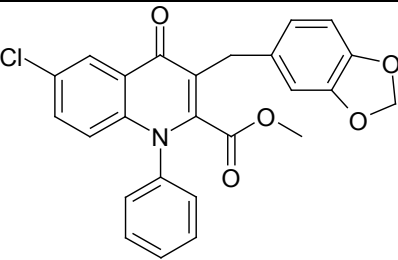
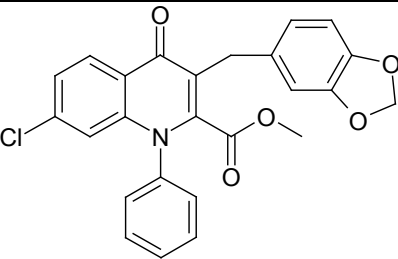
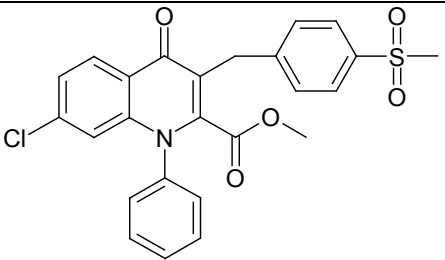
Esquema III

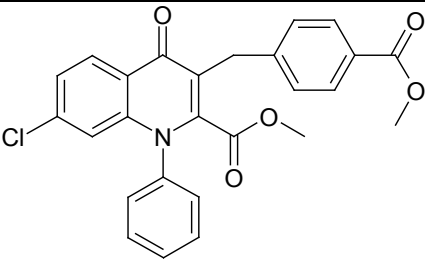
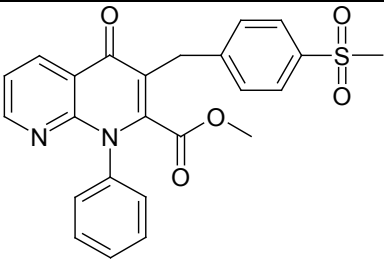
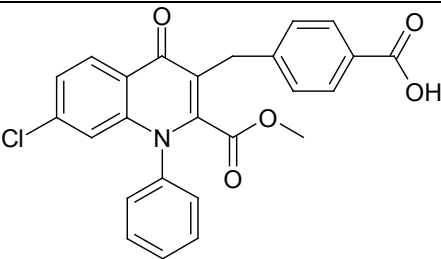
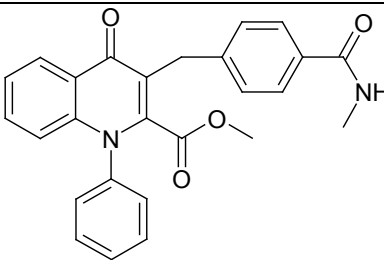
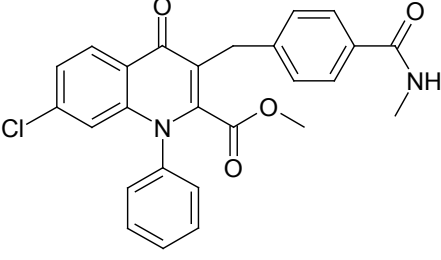
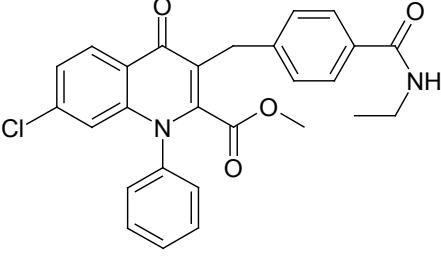


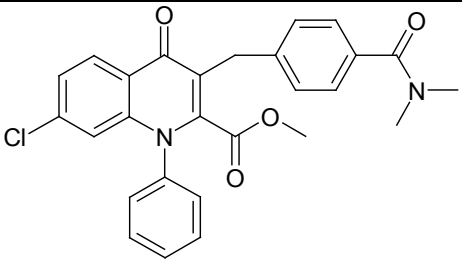
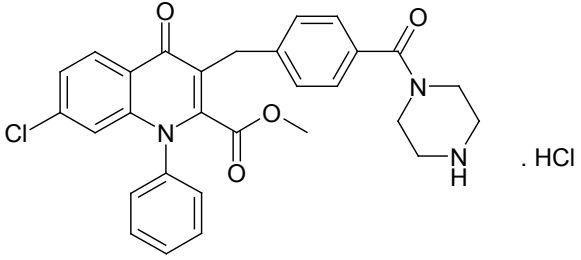
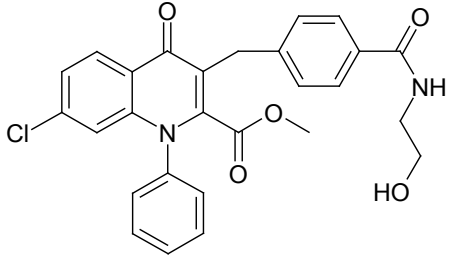
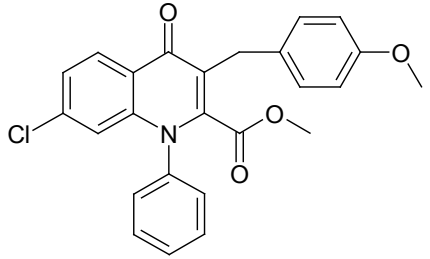
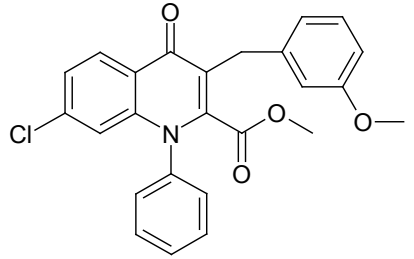
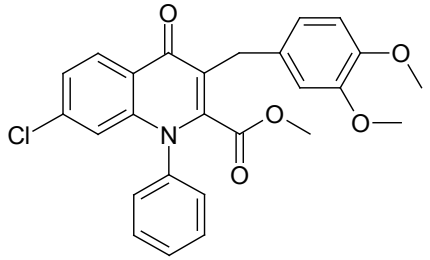
Cuando R^1 es un resto éster, la 1,4-dihidroquinolina de la fórmula genérica (X) puede hidrolizarse para obtener el correspondiente ácido carboxílico (XI) en presencia de una base inorgánica, por ejemplo hidróxido de litio, en un disolvente prótico polar, por ejemplo metanol, del modo descrito en el paso A. El ácido carboxílico (XI) puede condensarse con una amina NHR^9R^{10} en presencia de un agente de condensación, por ejemplo BOP, y una base orgánica, por ejemplo diisopropiletilamina, en un disolvente polar, por ejemplo tetrahidrofurano, obteniéndose la correspondiente amida del modo descrito en el paso B. Cuando R^1 es un resto mercaptoalquilo, la 1,4-dihidroquinolina de la fórmula (IX) puede oxidarse a la correspondiente sulfona empleando el oxidante OXONETM en una mezcla de disolventes polares, por ejemplo tetrahidrofurano, metanol y agua del modo descrito en el paso C.

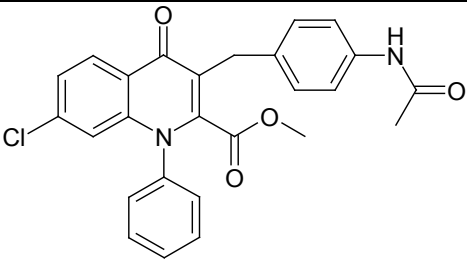
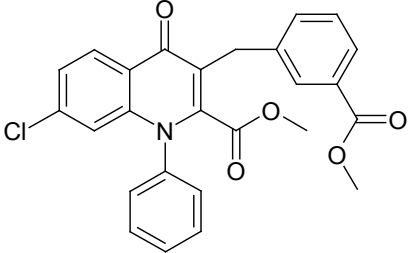
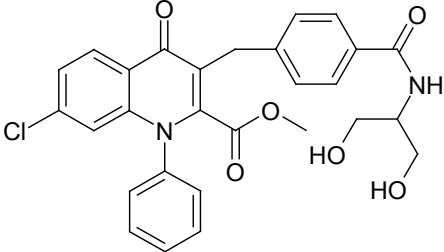
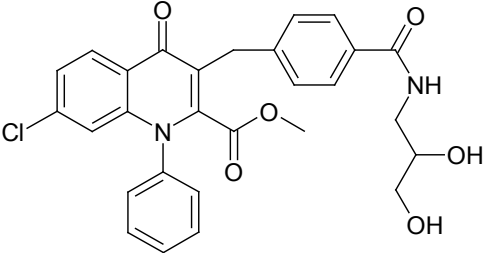
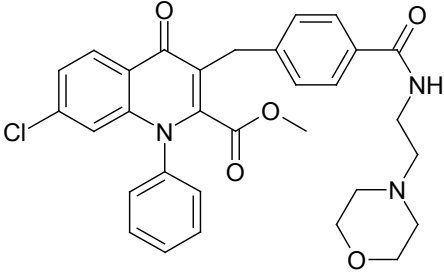
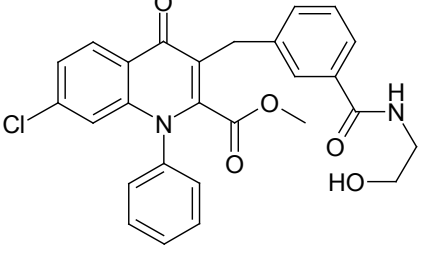
En la siguiente tabla se presenta una lista de compuestos representativos de la invención:

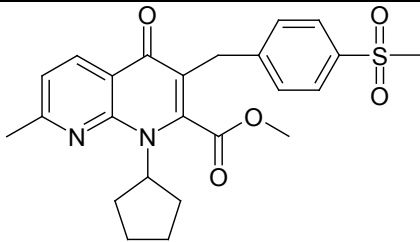
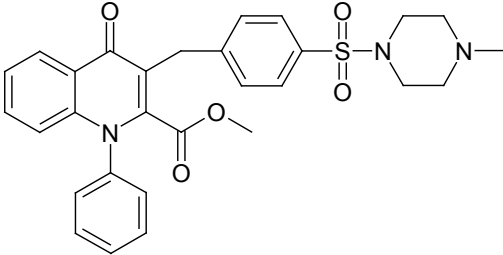
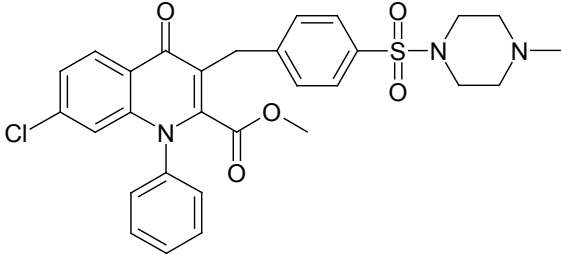
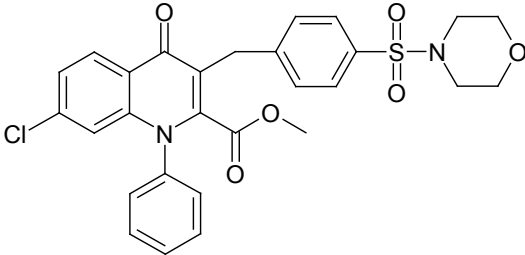
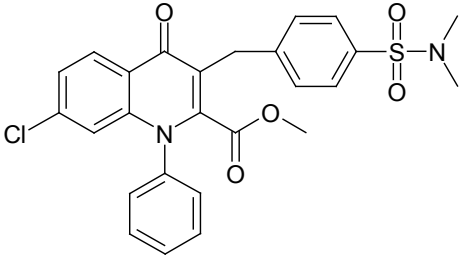
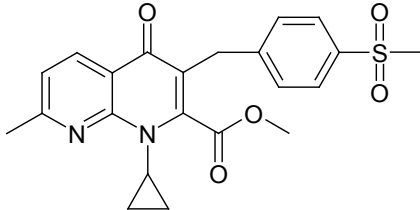
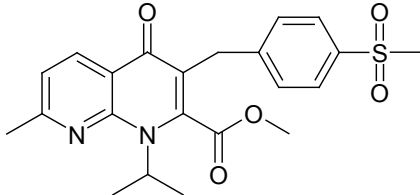
Compuesto	Estructura	Datos
1		
2		

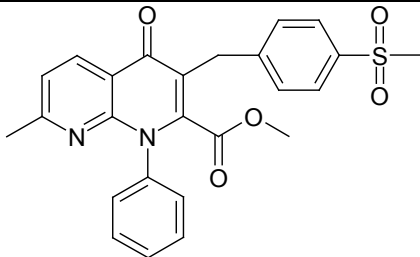
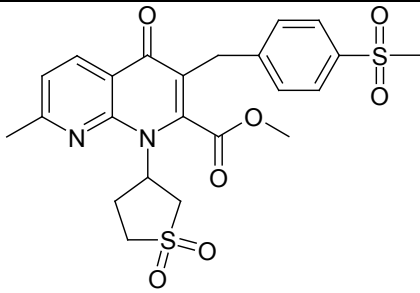
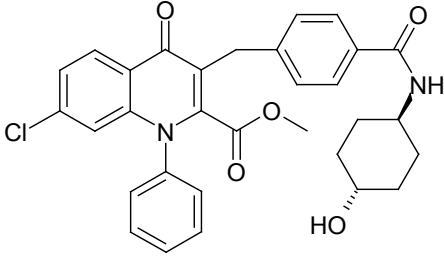
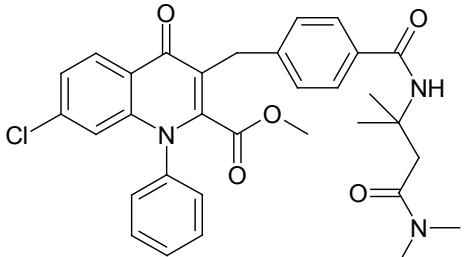
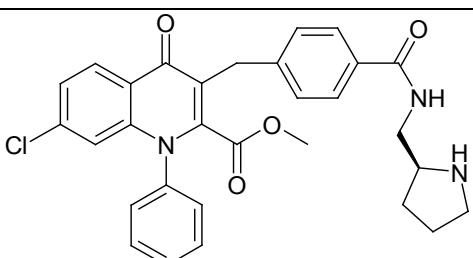
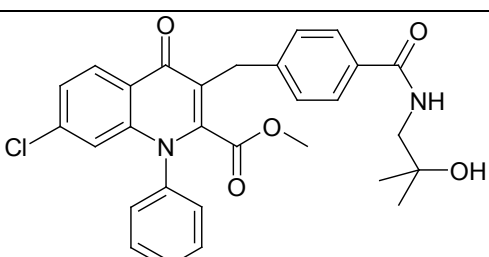
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

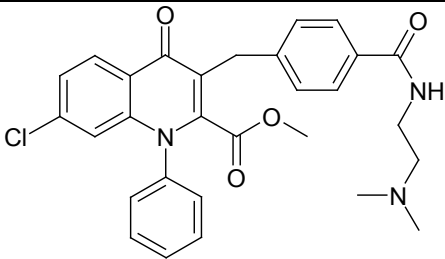
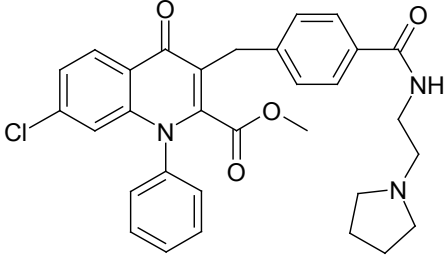
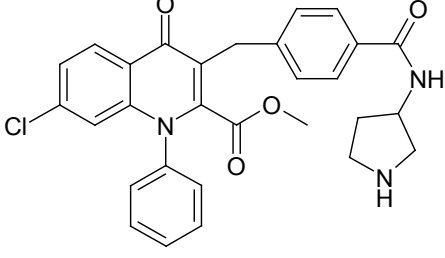
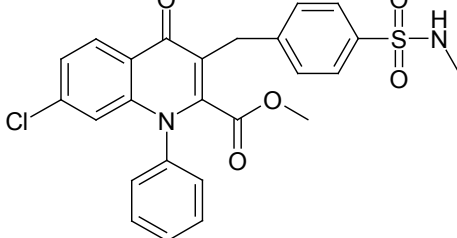
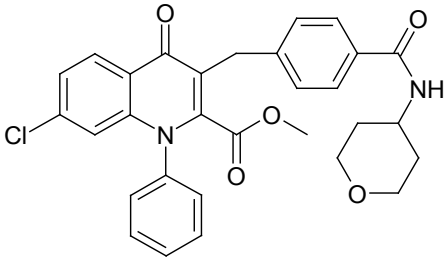
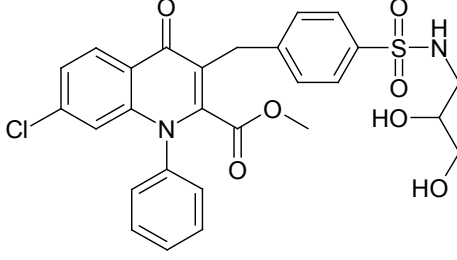
10		
11		
12		
13		
14		
15		

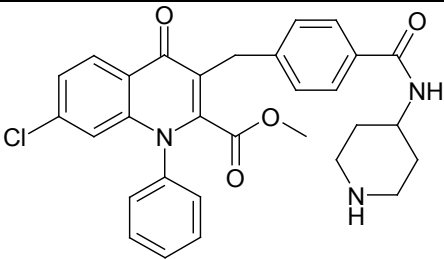
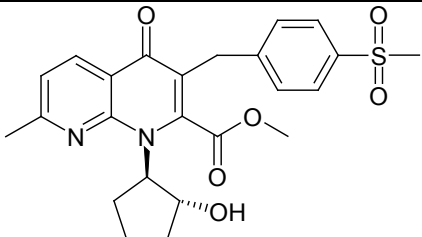
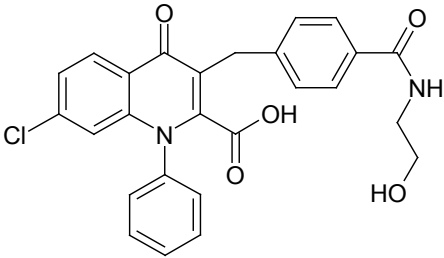
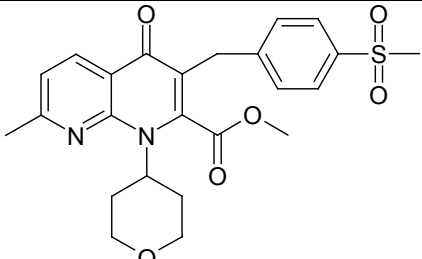
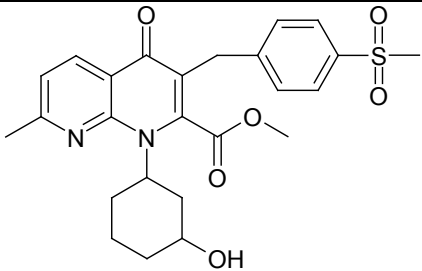
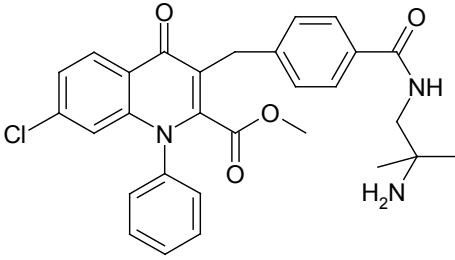
16		
17		
18		
19		
20		
21		

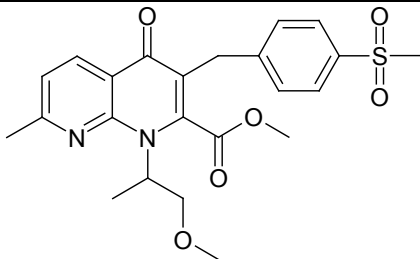
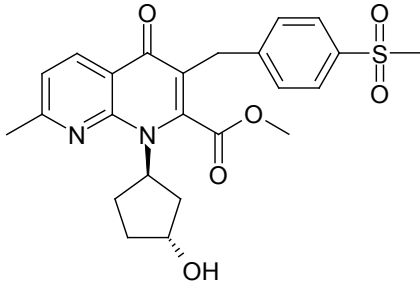
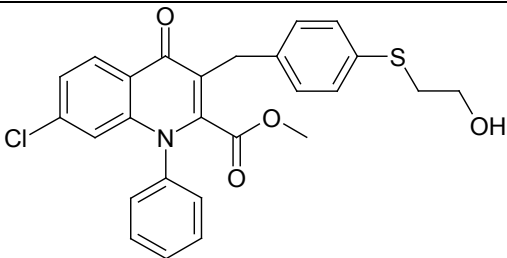
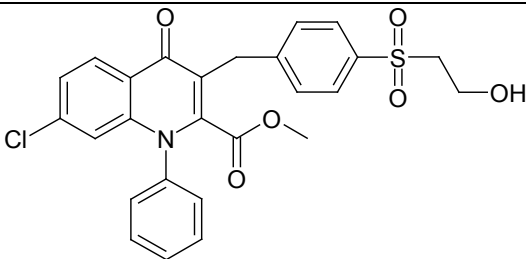
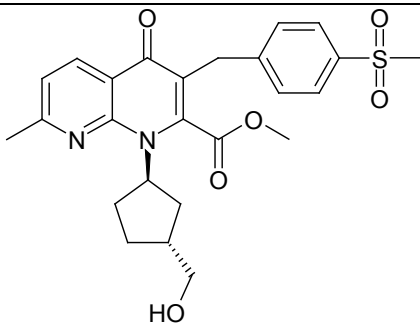
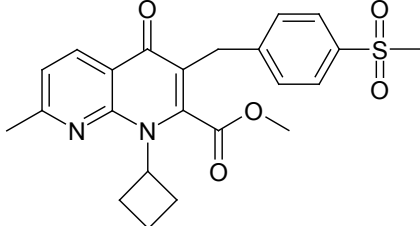
22		
23		
24		
25		
26		
27		

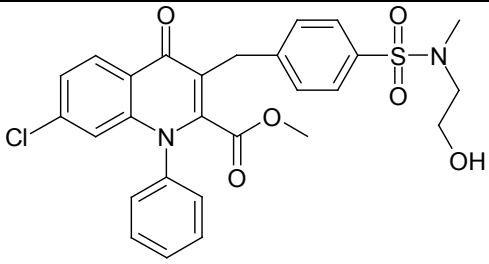
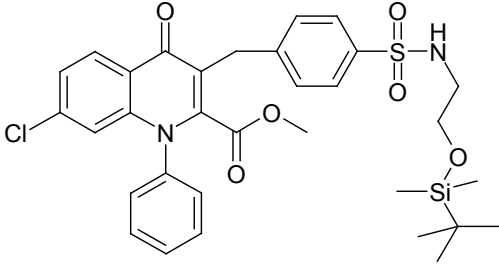
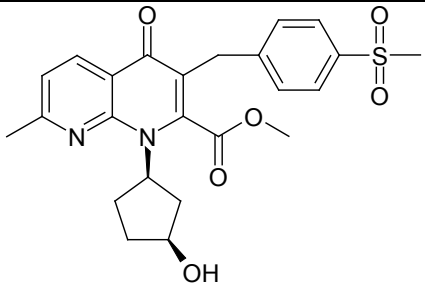
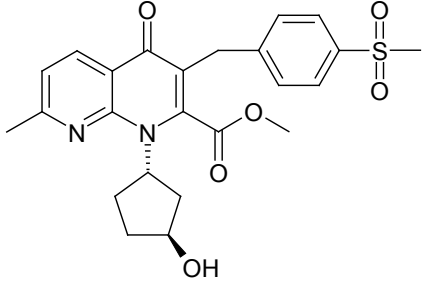
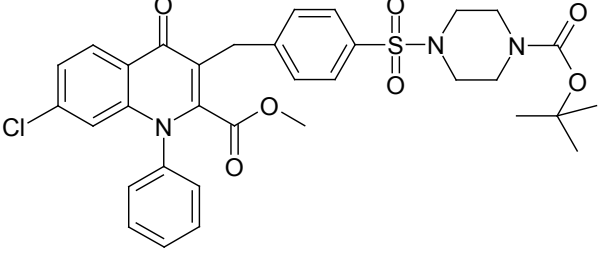
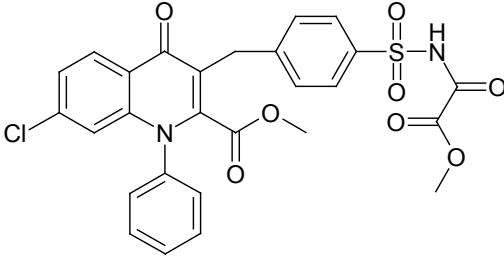
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		

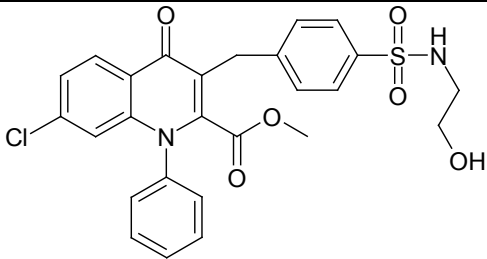
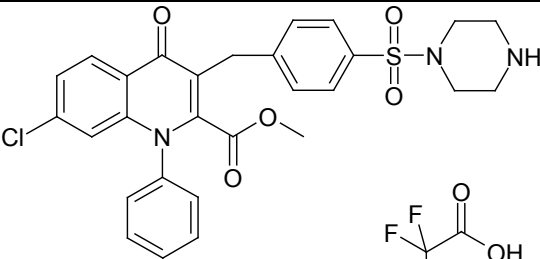
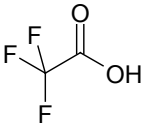
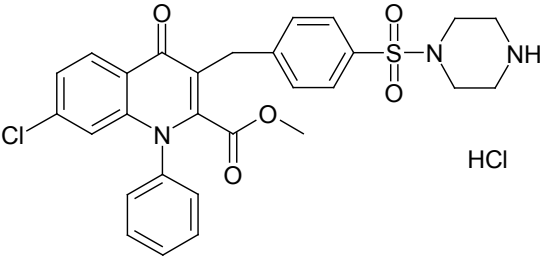
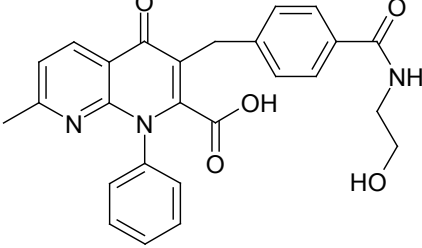
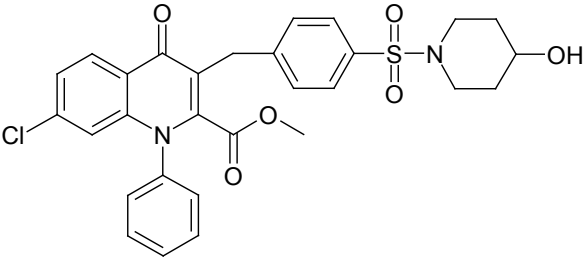
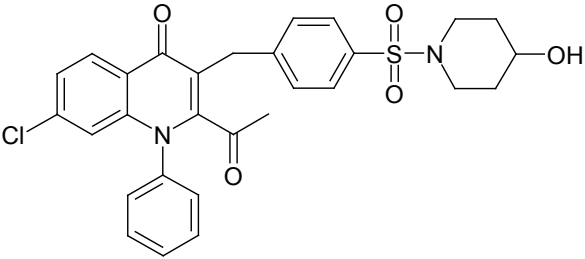
35		
36		
37		
38		
39		
40		

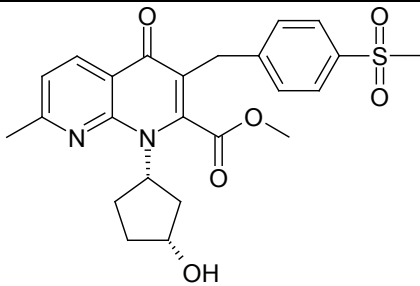
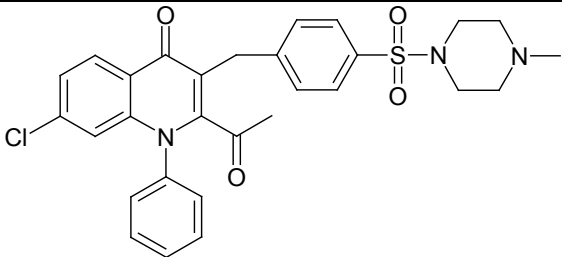
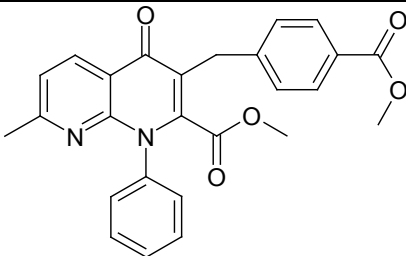
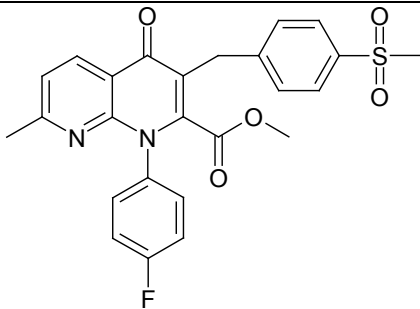
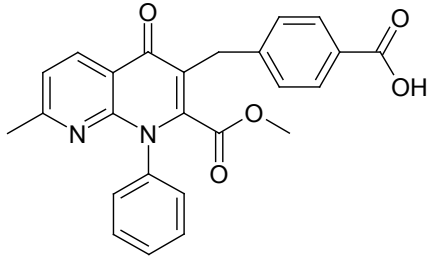
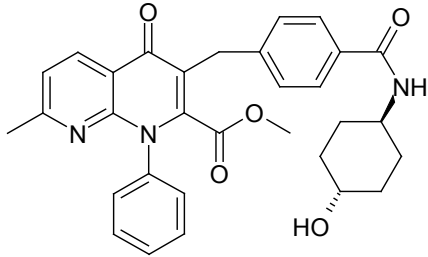
41		
42		
43		
44		
45		
46		

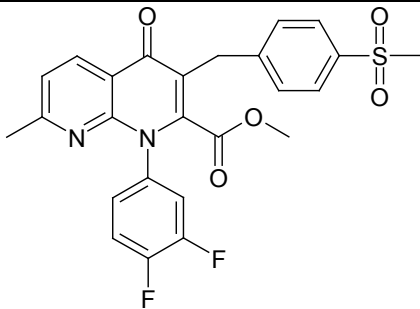
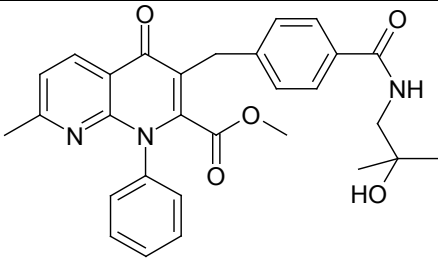
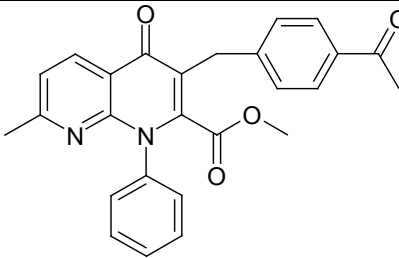
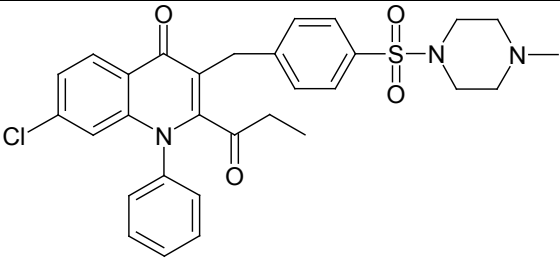
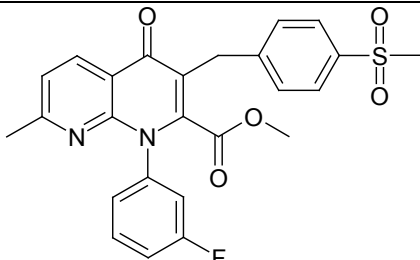
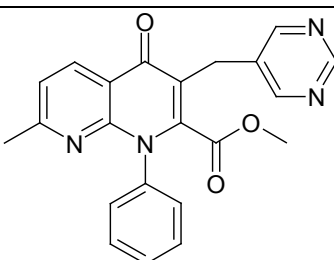
47		
48		
49		
50		
51		
52		

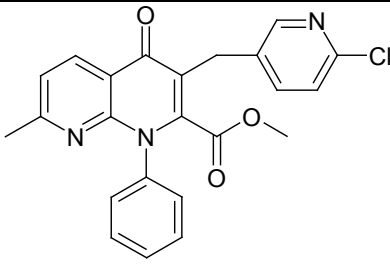
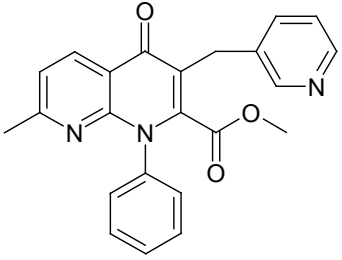
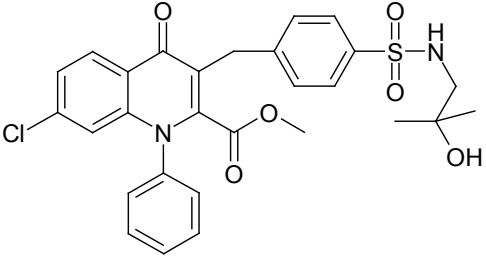
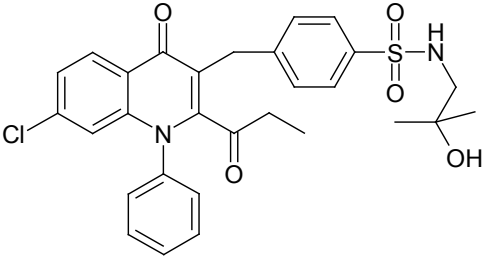
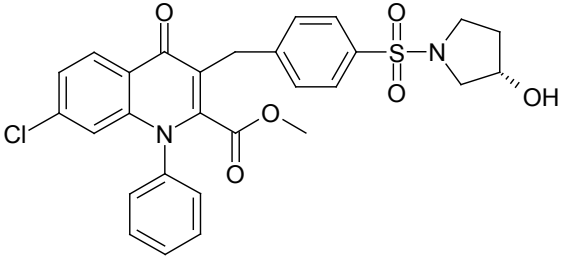
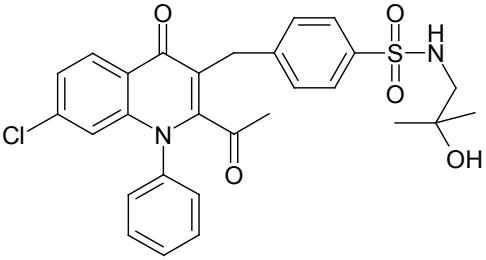
53		
54		
55		
56		
57		
58		

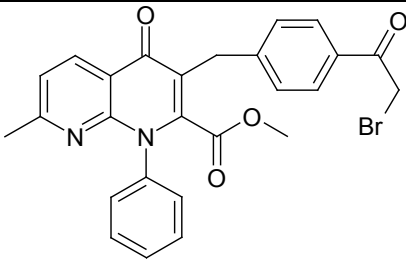
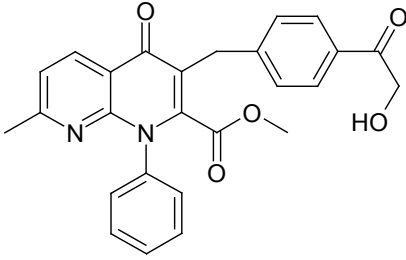
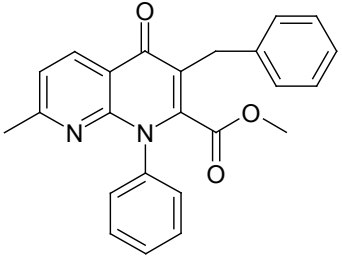
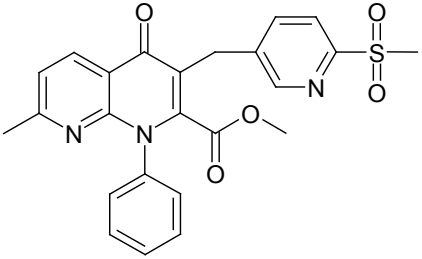
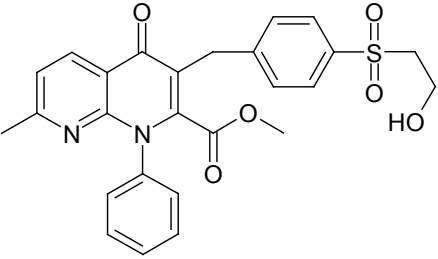
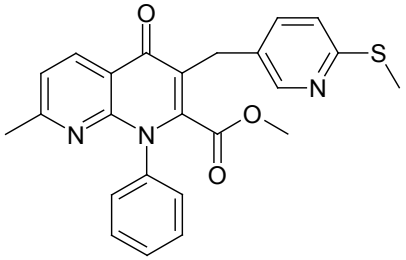
59		
60		
61		
62		
63		
64		

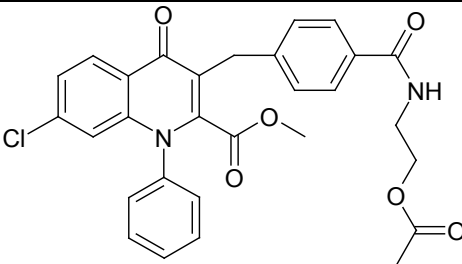
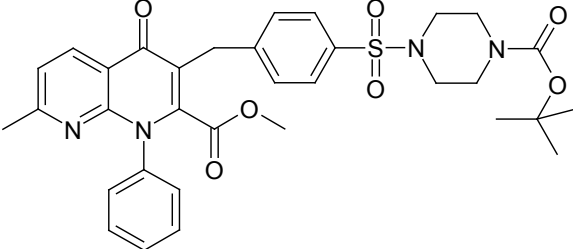
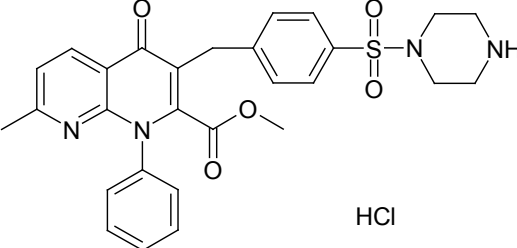
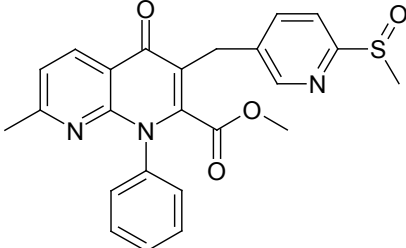
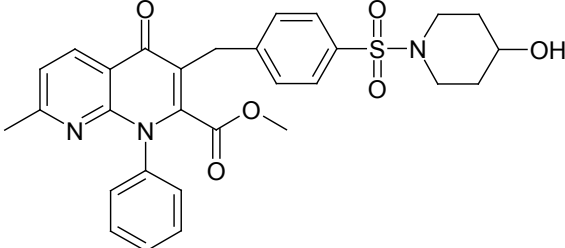
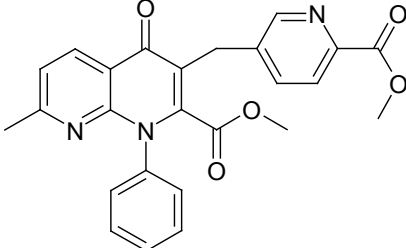
65		
66	 	
67	 HCl	
68		
69		
70		

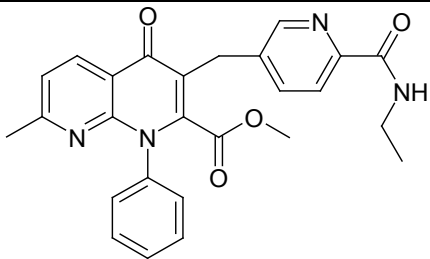
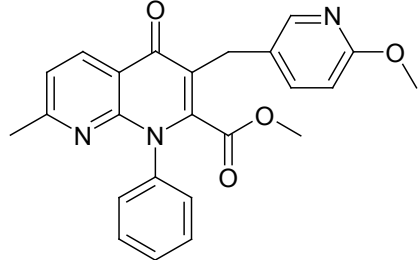
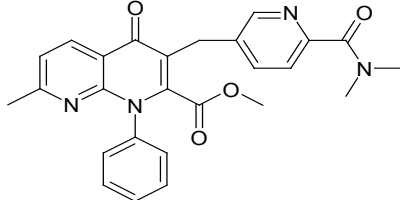
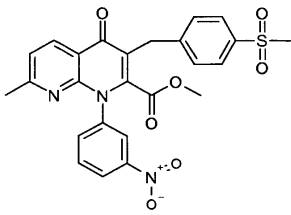
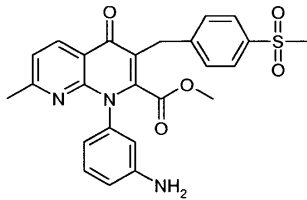
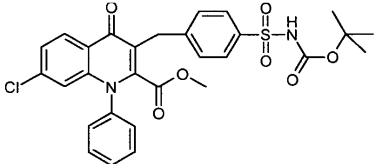
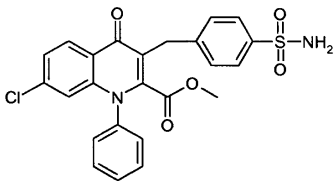
71		
72		
73		
74		
75		
76		

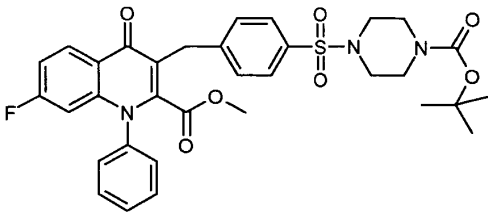
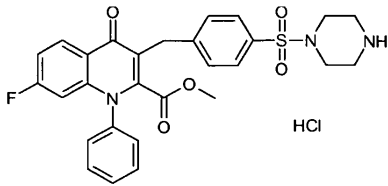
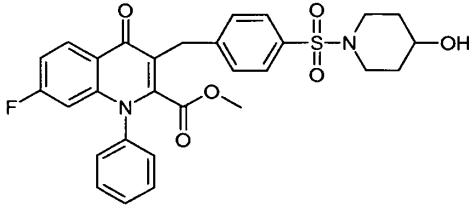
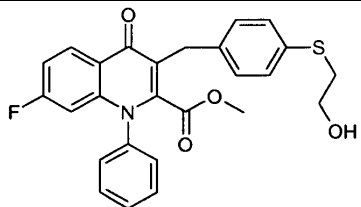
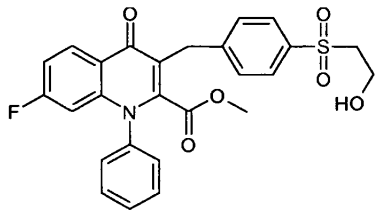
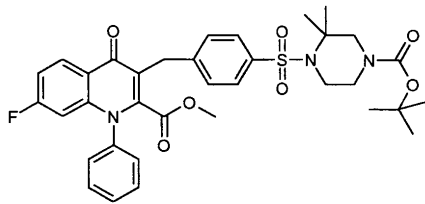
77		
78		
79		
80		
81		
82		

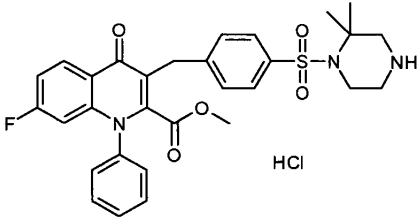
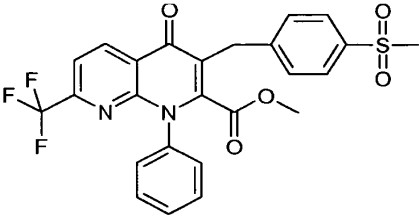
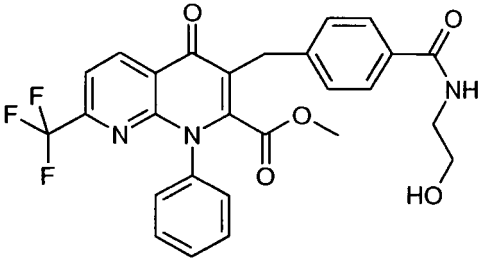
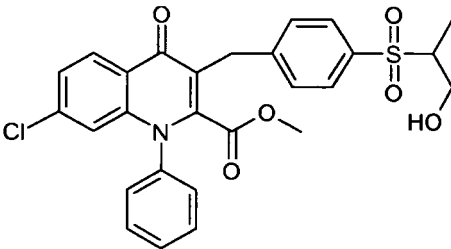
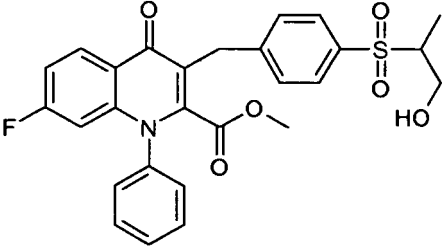
83		
84		
85		
86		
87		
88		

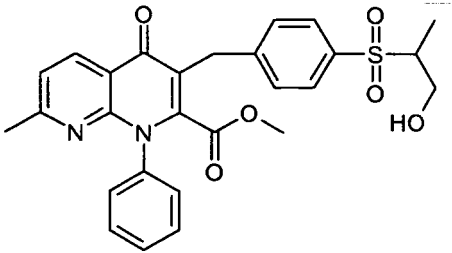
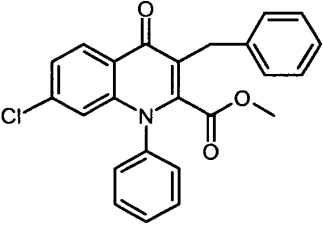
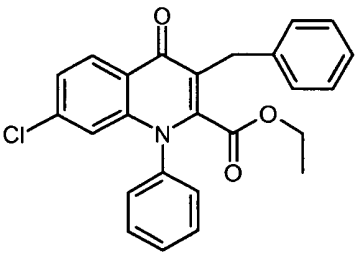
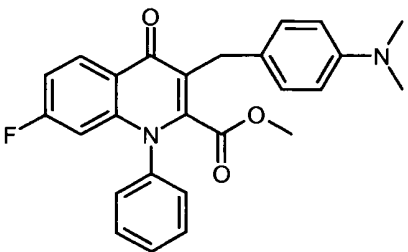
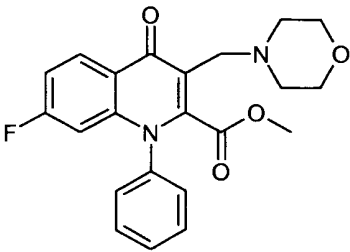
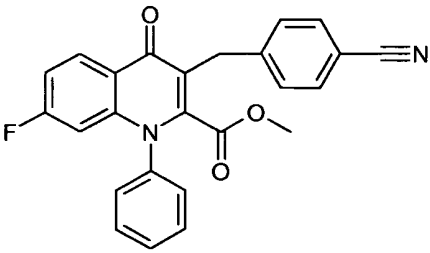
89		
90		
91		
92		
93		
94		

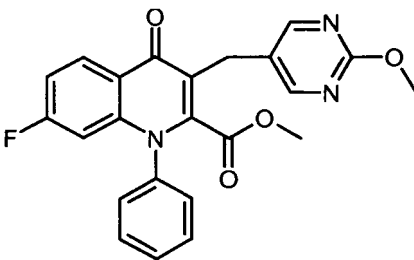
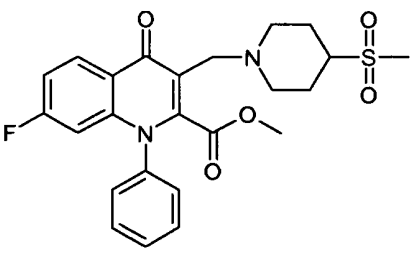
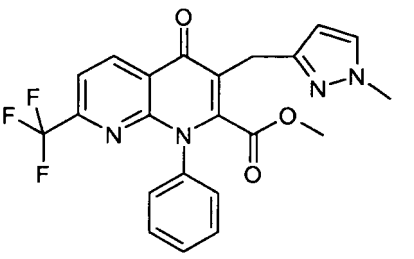
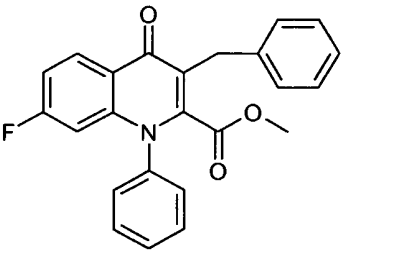
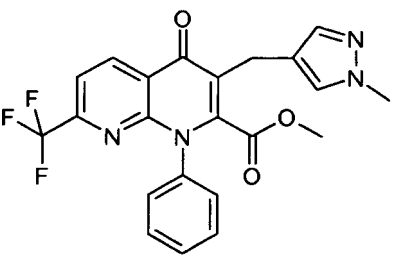
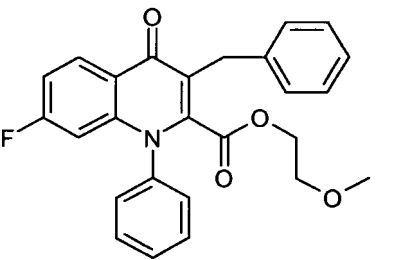
95		
96		
97	 HCl	
98		
99		
100		Pf=177-178°C

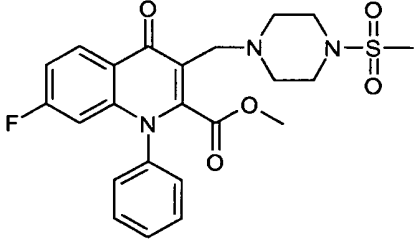
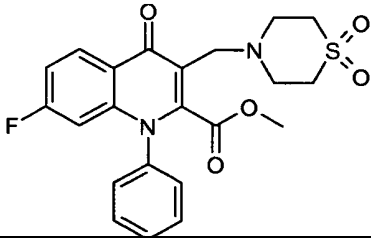
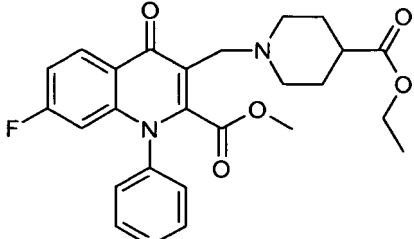
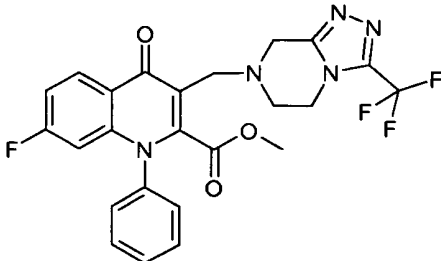
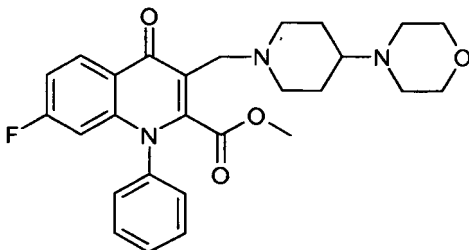
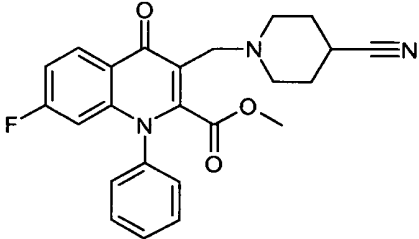
101		Pf=208-209°C
102		
103		Pf=235-236°C
104		M+H=508
105		M+H=478
106		M+H=583
107		M+H=483

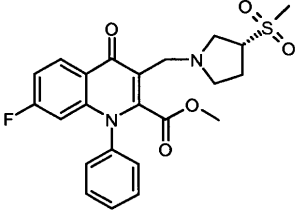
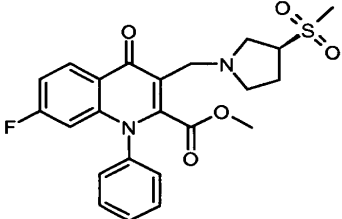
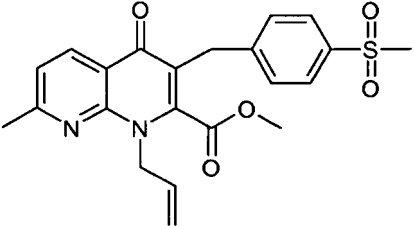
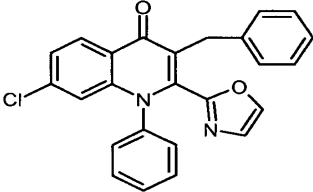
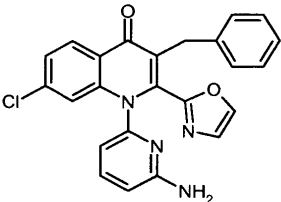
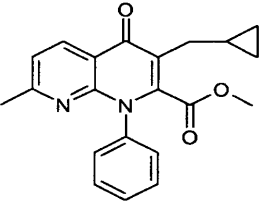
108		Pf = 120-121°C M+H = 636
109		Pf = 214-215°C M+H = 536
110		Pf = 232-233°C M+H = 551
111		Pf = 163-164°C M+H = 464
112		Pf = 165-166°C M+H = 496
113		Pf = 116-117°C M+H = 664

114	 HCl	Mp = 211-212°C M+H = 564
115		Pf = 193-195°C M+H = 517
116		Pf = 170-173°C M+H = 526
117		Pf = 175.3-180.3°C M+H = 526
118		Pf = 193.6-194.9°C M+H = 510

119		Pf = 195.9-197.2°C M+H = 507
120		Pf = 200.0-201.0°C
121		Pf = 179.0-180.0°C
122		M+H = 404
123		Pf = 169.0-170.0°C M+H = 397
124		Pf = 218.0-219.0°C M+H = 413

125		Pf = 206.0–207.0 °C M+H = 420
126		Pf = 190.0–191.0 °C M+H = 473
127		M+H = 443
128		M+H = 388
129		M+H = 443
130		Pf = 168.0–169.0 °C M+H = 432

131		Pf = 205.0-207.0°C M+H = 474
132		Pf = 119.0-120.0°C M+H = 445
133		Pf = 136.0-137.0°C M+H = 467
134		Pf = 107.0-110.0°C M+H = 502
135		Pf = 161.0-163.0°C M+H = 480
136		Pf = 159.0-160.0°C M+H = 420

137		M+H = 459
138		M+H = 459
139		Pf = 168.0-169.0°C
140		Pf = 219.0-220.0°C
141		Pf = 279.3-282.3°C
142		M+H = 349

- Los compuestos de esta invención son moduladores de la JNK y se espera que, como tales, sean eficaces para el tratamiento de un amplio abanico de trastornos mediados por la JNK. Los ejemplos de trastornos mediados por la JNK incluyen, pero no se limitan a: trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y el cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar uno o más trastornos de este tipo. En algunas formas de ejecución, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar un trastorno mediado por la JNK, por ejemplo la artritis reumatoide, el asma, la diabetes de tipo II, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la apoplejía.
- La invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.
- En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.
- Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.
- Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral.
- Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.
- Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones

pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a

un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Los objetos, ventajas adicionales y nuevas características de esta invención resultarán evidentes a los expertos en la materia cuando examinen los ejemplos que siguen, que se presentan sin carácter limitante.

Ejemplos

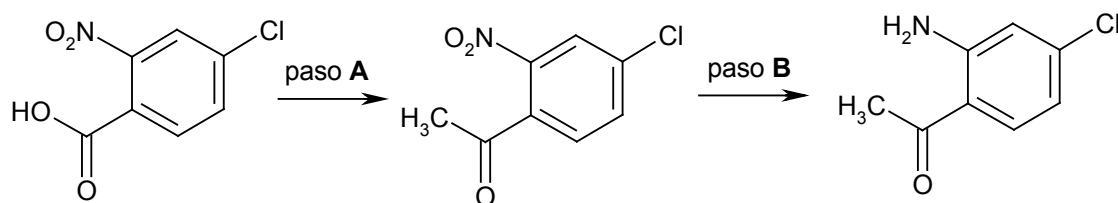
Las siguientes obtenciones y ejemplos se describen para facilitar a los expertos en la materia una comprensión clara y una mejor puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

AcOH: ácido acético; BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio; Bu₂O: éter de dibutilo; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: N,N-dimetilformamida; EDCI: clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida; Et₂O: éter de dietilo; EtOH: etanol/alcohol etílico; EtOAc: acetato de etilo; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; MeOH: metanol/alcohol metílico; MW: microondas; NMP: 1-metil-2-pirrolidinona; t.amb.: temperatura ambiente; NaHCO₃: bicarbonato sódico; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; CCF: cromatografía de capa fina.

Obtención 1

Síntesis de la 1-(2-amino-4-clorofenil)-etanona

La síntesis de la 1-(2-amino-4-clorofenil)-etanona se realiza con arreglo al proceso representado en el siguiente esquema 1.



Esquema 1

Paso A: Síntesis de la 1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-etanona

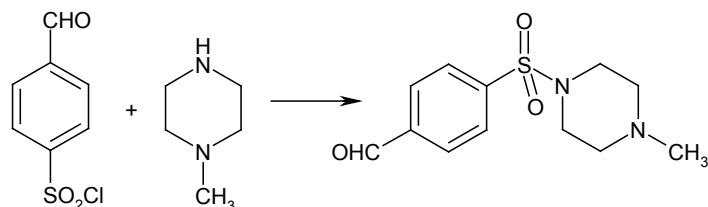
A una solución de ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (30,0 g, 0,15 moles) en THF (400 ml) se le añade a 0°C el cloruro de oxalilo (26 ml, 0,3 moles) y después la DMF (2 gotas). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Se enfría la mezcla resultante y se concentra a presión reducida. Se introducen en un segundo matraz de fondo redondo y 1 l de capacidad el malonato de dietilo (22,8 ml, 0,15 moles) y THF (150 ml); después se añade a 0°C el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,2 g, 0,18 moles) en porciones, durante un período de 30 minutos. Se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se añade el cloruro de acilo disuelto en 2 porciones de THF, se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3 h y después se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y AcOEt; se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Al residuo se le añade una mezcla de AcOH glacial (50 ml) y ácido sulfúrico (al 20% en agua, 50 ml), se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 6 h y se agita a 80°C durante una noche. Se basifica la mezcla reaccionante a pH 10 por adición de NaOH (acuoso) y después se extrae 3 veces con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se

concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano), obteniéndose 7,1 g de la 1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-etanona.

Obtención 2

5 Síntesis del 4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benzaldehído

La síntesis del 4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benzaldehído se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 2.



Esquema 2

A una solución de cloruro de 4-formilbencenosulfonyl (1,0 g) en DCM (10 ml) se le añade NaHCO_3 (solución acuosa sat., 10 ml) y después la 1-metil-piperazina (0,6 ml). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante durante 1 h, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM (2×20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el 4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benzaldehído (1,28 g) sin más purificación.

De igual manera, empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-4-formil-bencenosulfonamida;

4-(morfolina-4-sulfonyl)-benzaldehído;

4-formil-N-metil-bencenosulfonamida;

4-formil-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

4-formil-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida; y

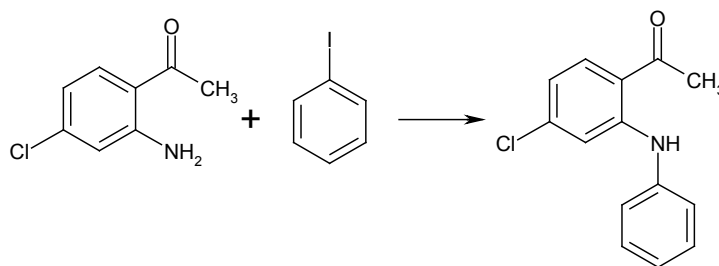
N-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etil]-4-formil-bencenosulfonamida (respecto a la síntesis de la amina véase Bioorg. & Med. Chem. **13**(11), 3801-39, 2005); y

4-(4-formil-bencenosulfonyl)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo.

Obtención 3

30 Síntesis de la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-etanona

La síntesis de la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-etanona se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 3.



Esquema 3

Se calienta a 160°C (temperatura del baño de aceite) durante una noche una mezcla de 1-(2-amino-4-clorofenil)-etanona (1,85 g), cobre en polvo (140 mg), KI (360 mg), K_2CO_3 (3,06 g) e yodobenceno (4,8 ml) en éter de dibutilo (40 ml). Se añaden más cobre en polvo (140 mg), KI (360 mg), K_2CO_3 (3,06g) e yodobenceno (4,8 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla resultante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2×50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano), obteniéndose 2,2 g de la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-etanona.

Aplicando el procedimiento recién descrito y empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

1-(2-fenilamino-fenil)-etanona;

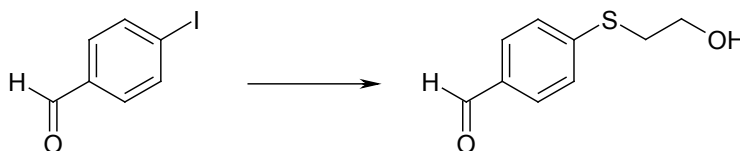
1-(4-metoxi-2-fenilamino-fenil)-etanona;

1-(5-cloro-2-fenilamino-fenil)-etanona;
 1-(5-metoxi-2-fenilamino-fenil)-etanona;
 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona; EM = 213 [M+H]⁺; y
 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona.

Obtención 4

Síntesis del 4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-benzaldehído

La síntesis del 4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-benzaldehído se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 4.



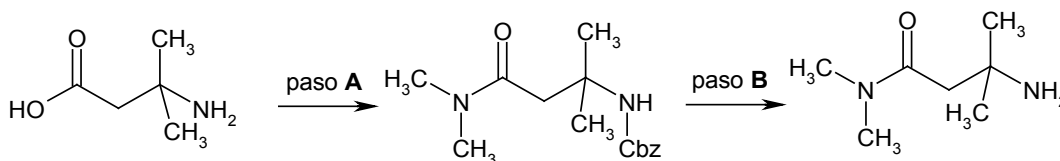
Esquema 4

A una mezcla de 4-yodobenzaldehído (1,0 g) y cobre (0) en polvo (2,34 g) se le añade la DMF (10 ml) y se calienta la mezcla resultante a 140°C durante 3 h. Se añade el disulfuro de 2-hidroxietilo (0,82 ml) y se agita la mezcla resultante a 140°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de un filtro de papel con fibras de vidrio. Se concentra el líquido filtrado con alto vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (AcOEt/hexano), obteniéndose el 4-(2-hidroxi-etilsulfanil)-benzaldehído (0,784 g, rendimiento cuantitativo).

Obtención 5

Síntesis de la 3-amino-3,N,N-trimetil-butiramida

La síntesis de la 3-amino-3,N,N-trimetil-butiramida se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 5.



Esquema 5

Paso A: Síntesis del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico. Se disuelve el ácido 3-amino-3-metilbutírico (2,40 g, 20,49 mmoles) en NaOH (2 M en agua, 35 ml), se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade cloroformiato de bencilo (5,77 ml, 40,97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente a 0°C durante 1 h y a t.amb. durante 3 h. Se le añade Et₂O (50 ml) y se separan las fases. Se descarta la fase orgánica. Se acidifica la fase acuosa a pH 2, se le añade salmuera y se extrae la mezcla resultante con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico (2,33 g, 46 rendimiento = %) sin más purificación.

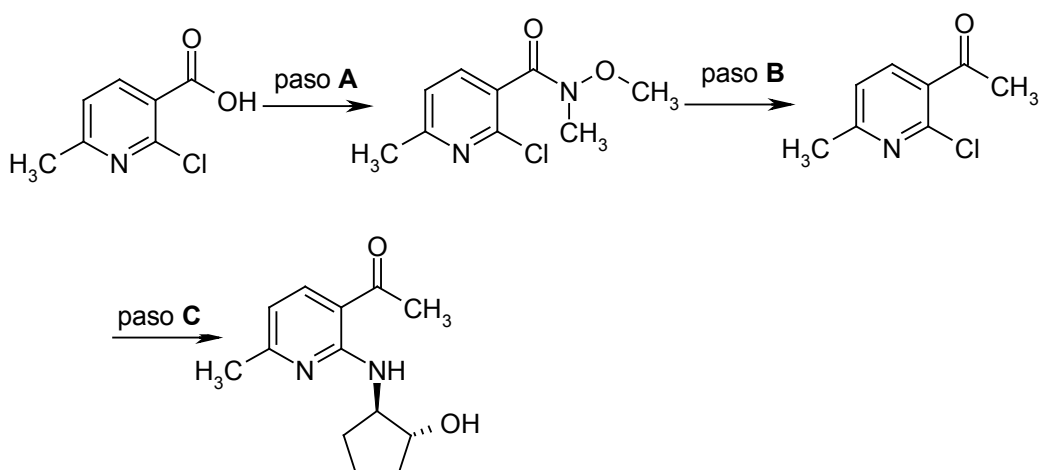
Paso B: Síntesis del (2-dimetilcarbamoil-1,1-dimetiletil)-carbamoato de bencilo. Se añaden a 0°C el HOBt (1,242 g, 9,193 mmoles) y EDCI (2,35 g, 12,26 mmoles) a una solución del ácido 3-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico (1,54 g, 6,129 mmoles) en DCM (45 ml). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 min y se le añade una solución de Me₂NH (2 M en THF, 12,26 ml, 24,51 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, se reparte el residuo entre AcOEt y una mezcla de agua, salmuera y NaHCO₃ (solución acuosa sat.). Se separa la fase orgánica, se lava con HCl (1 M), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano), obteniéndose el (2-dimetilcarbamoil-1,1-dimetil-etil)-carbamoato de bencilo (1,14 g, rendimiento 67%).

Paso C: Síntesis de la 3-amino-3,N,N-trimetil-butiramida. Se agita en atmósfera de H₂ (presión de globo) a t.amb. durante 18 h una mezcla del (2-dimetilcarbamoil-1,1-dimetiletil)-carbamoato de bencilo (1,14 g) y Pd al 10 % sobre C (114 mg). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITETM y se concentra a presión reducida el líquido filtrado, obteniéndose la 3-amino-3,N,N-trimetil-butiramida (366 mg, rendimiento = 62 %).

Obtención 6

Síntesis de la 1-[2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona

La síntesis de la 1-[2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 6.



Esquema 6

Paso A: Síntesis de la 2-cloro-N-metoxi-6,N-dimetil-nicotinamida. Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del ácido 2-cloro-6-metil-nicotínico (2 g, 12 mmoles), el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (1,14 g, 12 mmoles), EDCI (2,68 g, 14 mmoles), HOBT (81 mg, 16 mmoles) y DIPEA (1 ml) en DCM (100 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y DCM, se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano, gradiente del 0 al 25% en 25 minutos), obteniéndose 2,4 g de la 2-cloro-N-metoxi-6,N-dimetil-nicotinamida en forma de sólido blanco.

Paso B: Síntesis de la 1-(2-cloro-6-metil-piridin-3-il)-etanona. Se añade lentamente a 0°C una solución de cloruro de metil-magnesio (3 M en THF, 10 ml) a una solución de 2-cloro-N-metoxi-6,N-dimetil-nicotinamida (2,4 g) en THF (100 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se trata con agua. Se extrae la mezcla resultante con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/ hexano, gradiente del 0 al 25% en 25 minutos), obteniéndose la 1-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-etanona (0,85 g) en forma de aceite marrón.

Paso C: Síntesis de la 1-[2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona. Se trata la sal HCl del (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol (1,0 g) con K_2CO_3 (solución acuosa sat.) y se extrae la mezcla 3× con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se reúne el producto con 1-(2-cloro-6-metil-piridin-3-il)-etanona (0,4 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se calienta la mezcla a 180°C en un reactor microondas durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y se lava 3× con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano, gradiente del 0 al 25% en 20 min), obteniéndose la 1-[2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metilpiridin-3-il]-etanona (507 mg, rendimiento = 92 %). EM = 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

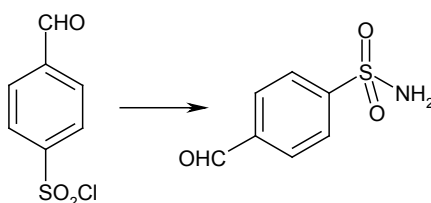
Aplicando el procedimiento descrito antes y empleando los materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

1-[2-(3-hidroxi-ciclohexilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona;
 1-(2-ciclopentilamino-6-metil-piridin-3-il)-etanona;
 1-[6-metil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-piridin-3-il]-etanona;
 1-[2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona (empleando el (1R,3R)-3-amino-ciclopentanol, producto comercial suministrado por AFID Therapeutics);
 1-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-3-il)-etanona;
 1-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona;
 1-(2-ciclopropilamino-6-metil-piridin-3-il)-etanona;
 1-[2-(2-metoxi-1-metiletilamino)-6-metilpiridin-3-il]-etanona;
 1-(2-metilaminofenil)-etanona;
 1-(2-ciclobutilamino-6-metil-piridin-3-il)-etanona;
 1-[2-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona;
 1-[2-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona; y
 1-[2-((1R,3R)-3-hidroximetil-ciclopentilamino)-6-metil-piridin-3-il]-etanona.

Obtención 7

Síntesis de la 4-formil-bencenosulfonamida

La síntesis de la 4-formil-bencenosulfonamida se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 7.



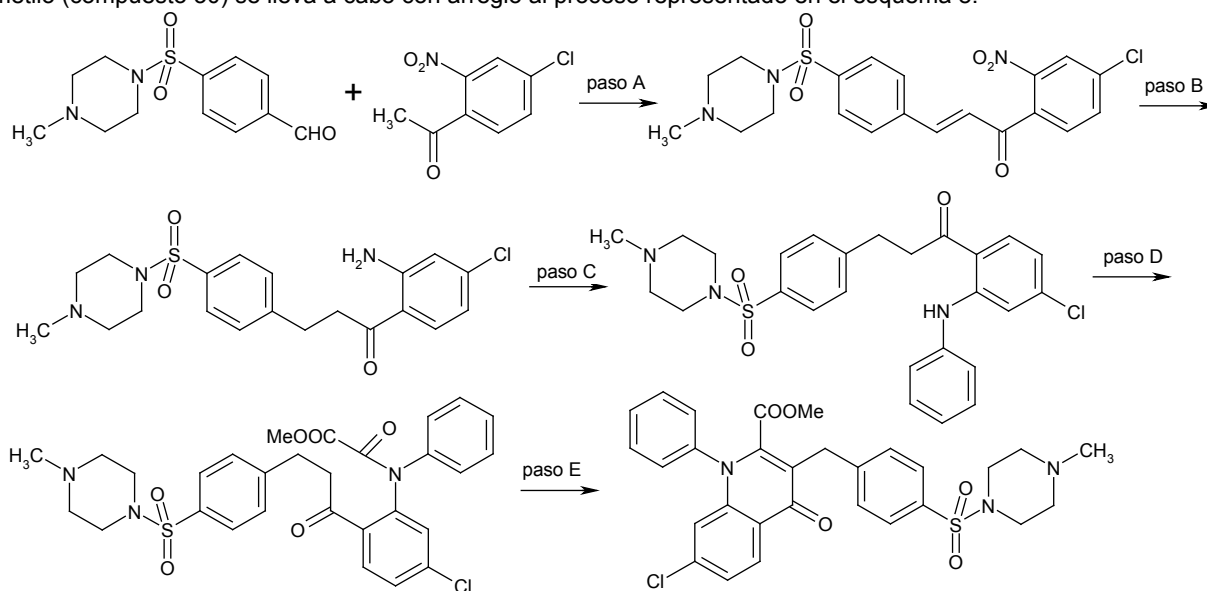
Esquema 7

- 5 Se añade una solución de amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano, 5 ml) al cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (0,5 g), y después se añade DCM (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente a t.amb. durante 3 h, después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash, obteniéndose la 4-formilbencenosulfonamida. EM = 183,9 [M-H]⁺.

Ejemplo 1

- 10 Síntesis del 7-cloro-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 30) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 8:



Esquema 8

- 15 Paso A: A una solución del 4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)benzaldehído (1,23 g) y 1-(4-cloro-2-nitrofenil)etanona (0,938 g) en MeOH (50 ml) se le añade NaOH (2 M en agua, 4,3 ml) y se agita la mezcla resultante durante 15 min.
- 20 Se recoge por filtración el sólido ligeramente amarillo que precipita de la solución y se lava con agua. Se recoge el material sólido en MeOH y se concentra la mezcla a presión mediante destilación azeotrópica para eliminar el agua. Se seca el residuo sólido a presión reducida, obteniéndose la (E)-1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)fenil]propenona (1,20 g) sin más purificación.
- 25 Paso B: Se agita en atmósfera de H₂ (presión de globo) durante una noche una mezcla de (E)-1-(4-cloro-2-nitrofenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propenona (1,167 g) y óxido de platino (IV) (50 mg) en una mezcla de EtOH y THF (10/1, 110 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose la 1-(2-amino-4-clorofenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propan-1-ona (1,28 g) en forma de sólido amarillo.
- 30 Paso C: Se calienta a 160°C (temperatura del baño de aceite) durante una noche una mezcla de la 1-(2-amino-4-clorofenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propan-1-ona (1,268 g), cobre en polvo (38 mg), KI (99 mg), K₂CO₃ (829 mg) e yodobenceno (1,35 ml) en éter de dibutilo (25 ml). Se añaden más cobre en polvo (38 mg), KI (99 mg), K₂CO₃ (829 mg) e yodobenceno (1,35 ml) y se agita de nuevo la mezcla resultante a 160°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 2× con AcOEt (50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (DCM/MeOH, 100/0 durante 5 minutos, 98/2 del minuto 8 al 20),

obteniéndose la 1-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propan-1-ona (1,02 g; rendimiento = 68 %). EM = 498,0 [M+H]⁺.

Paso D: Se añade el cloruro de metil-oxalilo (1,6 ml) a una solución de la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propan-1-ona (0,563 g, 1,1 mmoles) en tolueno (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, después se concentra a presión reducida, obteniéndose el N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo sin más purificación.

Paso E: Se calienta a reflujo durante 1 h una mezcla de N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo (1,1 mmoles) y K₂CO₃ (282 mg) en MeOH (60 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2× 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado-marrón. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (DCM/MeOH), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 566 [M+H]⁺; p.f. = 223,3-226,6°C.

Aplicando el procedimiento descrito antes y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

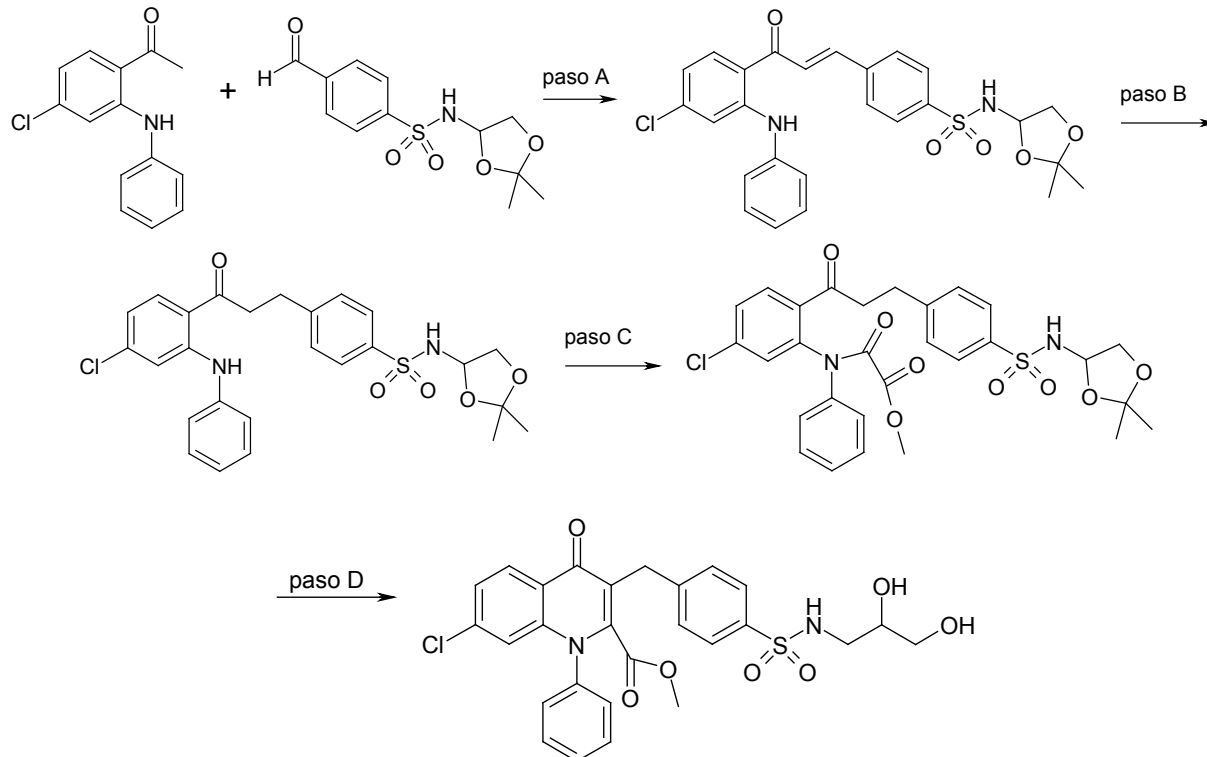
7-cloro-3-[4-(morfolina-4-sulfonil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate), EM = 553,0 [M+H]⁺; p.f. = 237,9-238,8°C (compuesto 31); y

7-cloro-3-[4-(4-dimetilsulfamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente marrón) (compuesto 32), EM = 511,0 [M+H]⁺; p.f. = 218,1-219,5°C.

Ejemplo 2

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(2,3-dihidroxi-propilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(2,3-dihidroxi-propilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 46) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 9.



Esquema 9

Paso A: Se añade el NaOH (2 M en agua, 0,91 ml, 1,8 mmoles) a una solución de la N-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-4-formil-bencenosulfonamida (305 mg, 1 mmoles) y la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-etanonasulfonamida (250 mg, 1 mmoles) en MeOH (10 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se añade una segunda parte alícuota de NaOH (solución acuosa 2 M, 0,1 ml) y se agita de nuevo la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla resultante a presión reducida y se reparte el residuo en bruto entre agua y AcOEt. Se separa la

fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/ hexano), obteniéndose la 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-N-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-bencenosulfonamida (70 mg).

5 Paso B: Se añade el óxido de platino (IV) (50 mg) a la 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxopropenil]-N-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-bencenosulfonamida (66 mg) en una mezcla de EtOH y AcOEt (1:1, 50 ml) y se agita la mezcla resultante en atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 1,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un filtro de papel con fibras de vidrio en un embudo Büchner. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 52 mg de una mezcla 2:1 (según RMN) del diol desprotegido: la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxopropil]-N-(2,3-dihidroxi-propil)-bencenosulfonamida, y el compuesto protegido: la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxopropil]-N-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-bencenosulfonamida.

15 Paso C: Se añade el cloruro de metil-oxalilo (80 µl) a una mezcla 2:1 de la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxopropil]-N-(2,3-dihidroxi-propil)-bencenosulfonamida y 4-[3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propil]-N-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-bencenosulfonamida (25 mg) en tolueno (5 ml), y se calienta la mezcla resultante a 120°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, obteniéndose el N-(5-cloro-2-{3-[4-(2,3-dihidroxi-propilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo y el compuesto protegido, el N-(5-cloro-2-{3-[4-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo, que se emplea sin más purificación.

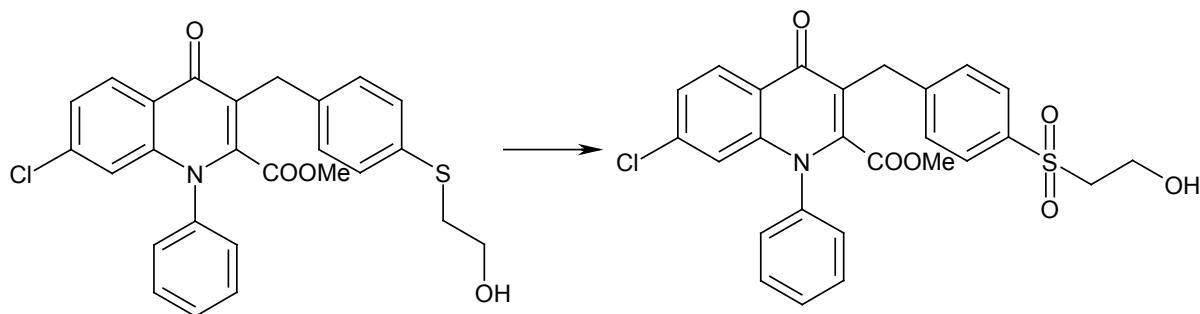
25 Paso D: Se añade el K₂CO₃ (12 mg) a la mezcla de N-(5-cloro-2-{3-[4-(2,3-dihidroxi-propilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo y N-(5-cloro-2-{3-[4-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo (0,05 mmoles) en MeOH (5 ml) y se agita la mezcla resultante a 80°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y AcOEt, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (DCM/MeOH, 9:1) y después (DCM/MeOH, 95:5), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(2,3-dihidroxi-propilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo ligeramente marrón. EM = 556,8 [M+H]⁺ y 554,9 [M-H]⁻.

Aplicando el procedimiento recién descrito y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

35 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietilsulfanil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente amarillo); EM = 479,8 [M+H]⁺; p.f. = 204,0-205,0°C (compuesto 55);
 7-cloro-3-(4-metilsulfamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente amarillo); EM = 497 [M+H]⁺ (compuesto 44);
 7-cloro-3-(4-metoxycarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido blanco mate); EM = 462 [M+H]⁺; p.f. = 194,7-195,2°C (compuesto 10);
 40 7-cloro-3-(3-metoxycarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco); EM = 462 [M+H]⁺; p.f. = 183-185°C (compuesto 23);
 7-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 434 [M+H]⁺; p.f. = 198-200°C (compuesto 19);
 45 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente amarillo); EM = 414 [M+H]⁺ (compuesto 2);
 3-(4-metanosulfonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 448 [M+H]⁺ (compuesto 4);
 7-cloro-3-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 464 [M+H]⁺; p.f. = 153,0-154,5°C (compuesto 21);
 50 7-cloro-3-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco); EM = 434 [M+H]⁺; p.f. = 178,5-180,9°C (compuesto 20);
 7-cloro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido blanco); EM = 482 [M+H]⁺; p.f. = 215,5-219,0°C (compuesto 9);
 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 444 [M+H]⁺; p.f. = 171,0-172,1°C (compuesto 6);
 55 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-6-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 448 [M+H]⁺; p.f. = 172,2-177,7°C (compuesto 7);
 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-6-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido marrón); EM = 444 [M+H]⁺; p.f. = 171,9-173,5°C (compuesto 5);
 60 1-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido amarillo); EM = 471 [M+H]⁺; p.f. = 200,2-204,6°C (compuesto 48);
 3-(4-metanosulfonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido blanco mate); EM = 449 [M+H]⁺; p.f. = 235-237°C (compuesto 11);
 3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido amarillo); EM = 463 [M+H]⁺; p.f. = 202-204°C (compuesto 35);

- 1-(3-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido marrón); EM = 485 [M+H]⁺; p.f. = 196,6-198°C (compuesto 51);
 1-ciclopentil-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma blanca mate); EM = 455 [M+H]⁺; p.f. = 75,0-77,2°C (compuesto 28);
 5 3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma amarilla); EM = 471 [M+H]⁺; p.f. = 207,2-209,2°C (compuesto 50);
 1-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido amarillo); EM = 471 [M+H]⁺; p.f. = 195,1-197,8°C (compuesto 54);
 1-isopropil-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente amarillo); EM = 429 [M+H]⁺; p.f. = 73,0-75,5°C (compuesto 34);
 10 1-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla); EM = 505 [M+H]⁺; p.f. = 121,1-123,3°C (compuesto 36);
 1-ciclopropil-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente marrón); EM = 427 [M+H]⁺; p.f. = 73,9-78,8°C (compuesto 33);
 15 3-(4-metanosulfonil-bencil)-1-(1-metoxi-prop-2-il)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido amarillo); EM = 459 [M+H]⁺; p.f. = 125,2-126,6°C (compuesto 53);
 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco); EM = 352 [M+H]⁺ (compuesto 3);
 3-(4-metanosulfonil-bencil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de etilo (polvo amarillo); EM = 400 [M+H]⁺ (compuesto 1);
 20 3-(4-acetilaminobencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco); EM = 461 [M+H]⁺; p.f. = 157-159°C (compuesto 22);
 benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 448 [M+H]⁺; p.f. = 228,8-230,1°C (compuesto 8);
 25 7-cloro-3-{4-[(2-hidroxietil)-metil-sulfamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 541 [M+H]⁺; p.f. = 95,2-100,2°C; M+H 541 (compuesto 59);
 3-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etil-sulfamoil]-bencil}-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo; EM = 641 [M+H]⁺ (compuesto 60);
 7-cloro-3-[4-(metoxioxalil-sulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo amarillo);
 30 EM = 569 [M+H]⁺; p.f. = 151,0-154,0°C (compuesto 64);
 3-[4-(4-tert-butoxicarbonil-piperazina-1-sulfonil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate); EM = 652 [M+H]⁺ (compuesto 63);
 1-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma blanca mate); EM = 471 [M+H]⁺; p.f. = 183,3-187,5°C (compuesto 62);
 35 1-ciclobutil-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla); EM = 441 [M+H]⁺; p.f. = 90,9-93,3°C (compuesto 58);
 1-((1S,3S)-3-hidroxi-ciclopentil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla); EM = 471 [M+H]⁺; p.f. = 118,3-119,7°C (compuesto 71);
 1-((1R,3R)-3-hidroxi-metil-ciclopentil)-3-(4-metanosulfonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 485 [M+H]⁺; p.f. = 161,8-164,7°C (compuesto 57);
 40 1-(3-hidroxiciclopentil)-3-(r-metanosulfonilbencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 61);
 3-[4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (espuma blanca mate); EM = 472 [M+H]⁺; p.f. = 191,7-192,8°C (compuesto 68);
 45 3-(4-metoxicarbonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 73);
 1-(4-fluorfenil)-3-(4-metanosulfonilbencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 74);
 ácido 3-(4-metoxicarbonil-bencil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxílico (compuesto 75);
 3-[4-(4-hidroxiciclohexilcarbamoil)bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 76);
 50 1-(3,4-difluorfenil)-3-(4-metanosulfonilbencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 77);
 3-(4-acetilbencil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 79);
 7-cloro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)bencil]-1-fenil-2-propionil-1H-quinolin-4-ona (compuesto 80) p.f. = >300°C; M+H 564;
 55 1-(3-fluorfenil)-3-(4-metanosulfonilbencil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 81);
 7-metil-4-oxo-1-fenil-3-pirimidin-5-ilmetil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 82);
 3-bencil-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 91);
 60 3-[4-(2-hidroxietanosulfonil)bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 93); y
 3-[4-(4-tert-butoxicarbonilpiperazina-1-sulfonil)bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 96).
- 65 Ejemplo 3
 Síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietanosulfonil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietanosulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 56) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 10.



5

Esquema 10

Al 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietilosulfonil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (100 mg) en una mezcla de THF y MeOH (1:5, 12 ml) se le añade a 0°C una solución de OXONE™ (294 mg) en agua (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h y se le añade NaHCO₃ (solución acuosa sat., 20 ml). Se extrae la mezcla resultante con AcOEt (3× 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo-marrón. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (AcOEt/hexano), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietanosulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (23,6 mg) en forma de polvo blanco mate. EM = 512 [M+H]⁺; p.f. = 172,2-173,5°C.

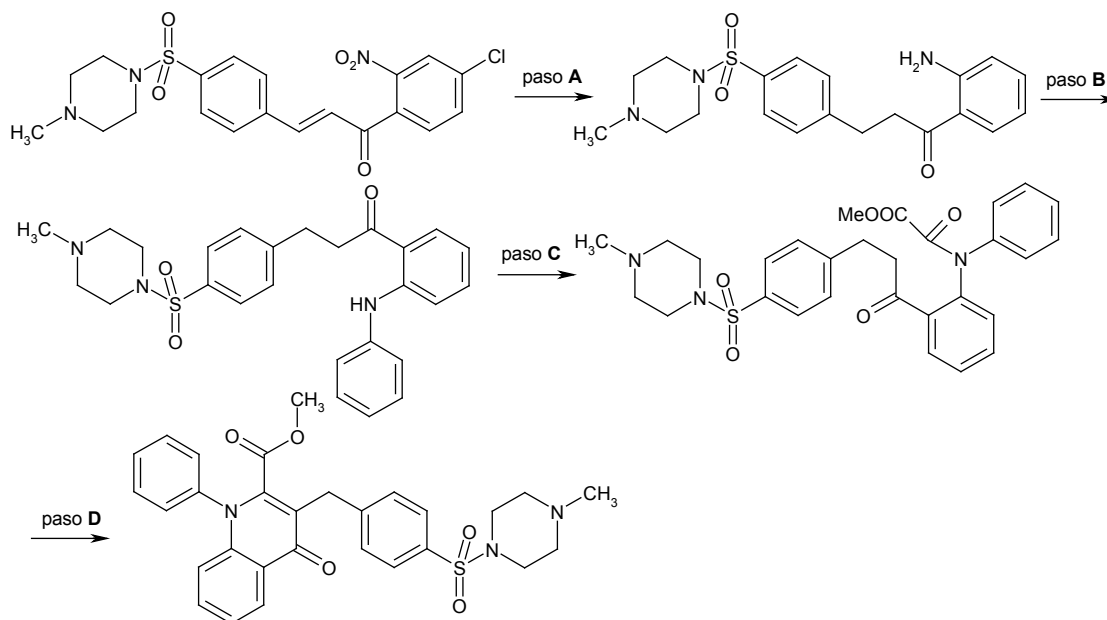
15

Ejemplo 4

Síntesis del 3-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 3-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 29) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 11.

20



Esquema 11

Paso A: Se agita en atmósfera de H₂ (presión de balón) durante una noche una mezcla de la (E)-1-(4-cloro-2-nitrofenil)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propenona (1,13 g) y paladio (0) al 10 % sobre carbón (100 mg) en una mezcla de EtOH y THF (10:1, 250 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un filtro de papel con fibras de vidrio y se concentra a presión reducida el líquido filtrado, obteniéndose la 1-(2-aminofenil)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propan-1-ona (1,18 g) en forma de sólido blanco.

Paso B: Se calienta a 160°C (temperatura del baño de aceite) durante una noche una mezcla de 1-(2-aminofenil)-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propan-1-ona (1,16 g), cobre en polvo (90 mg), KI (19,7 mg), K₂CO₃ (495 mg) e

yodobenceno (1,3 ml) en éter de dibutilo (25 ml). se añade una segunda parte alícuota de KI (19,7 mg), K_2CO_3 (495 mg) e yodobenceno (1,30 ml) y se calienta de nuevo la mezcla resultante a 160°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua (50 ml) y AcOEt (50 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2× 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (DCM/MeOH, 98:2 durante 5 minutos, 95:5 del minuto 10 al 15), obteniéndose la 3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-1-(2-fenilaminofenil)-propan-1-ona (258 mg). EM = 464,0 $[M+H]^+$.

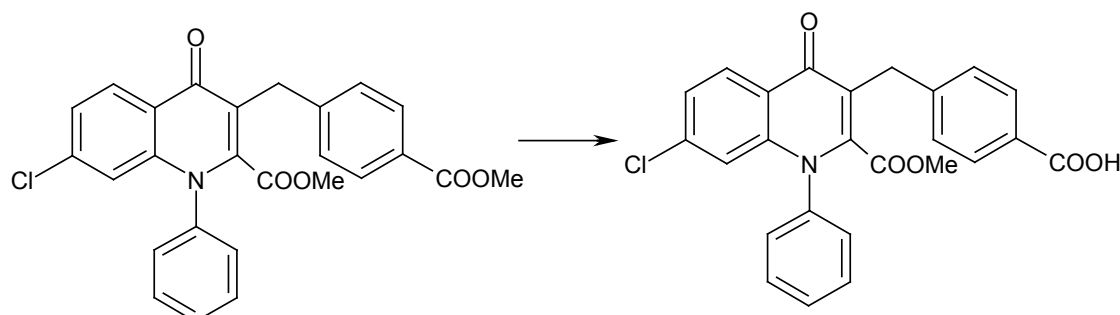
Paso C: Se añade el cloruro de metil-oxalilo (0,8 ml) a una solución de 3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-1-(2-fenilaminofenil)-propan-1-ona (0,237 g, 0,5 mmoles) en tolueno (20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y después se concentra a presión reducida, obteniéndose el N-(2-{3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo, que se emplea sin más purificación. EM = 550,0 $[M+H]^+$.

Paso D: Se calienta a reflujo durante 1 h una mezcla de N-(2-{3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo (aprox. 0,5 mmoles) y K_2CO_3 (128 mg) en MeOH (30 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua (25 ml) y AcOEt (25 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2× 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (DCM/MeOH) y una vez por CCF preparativa (DCM/MeOH, 95:5), obteniéndose el 3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 532,0 $[M+H]^+$. p.f. = 210,0-212,0°C.

Ejemplo 5

Síntesis del 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 12) se lleva a cabo del modo representado en el esquema 12.



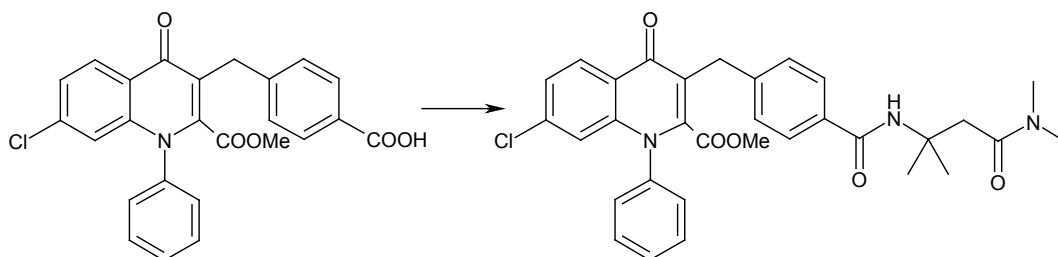
Esquema 12

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de 7-cloro-3-(4-metoxycarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 10, 31 mg) y LiOH (solución acuosa 1 M, 1 ml) en MeOH (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 h, después se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se acidifica la fase acuosa por adición de AcOH (acuoso) y se extrae la mezcla resultante con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (hexano/acetona, 70:30 +1% de AcOH), obteniéndose 11 mg del 3-(4-carboxibencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco mate. EM = 447; p.f. = 258,0-261,0°C.

Ejemplo 6

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-dimetilcarbamoil-1,1-dimetiletilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-dimetilcarbamoil-1,1-dimetiletilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 38) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 13.



Esquema 13

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (75 mg, 0,17 mmoles), 3-amino-3,N,N-trimetil-butiramida (24 mg, 0,17 mmoles), BOP (150 mg, 0,34 mmoles) y DIPEA (1 ml) en THF (15 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y AcOEt, se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (AcOEt/hexano, 75:25), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(2-dimetilcarbamoyl)-1,1-dimetil-etilcarbamoyl]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (71 mg) en forma de espuma ligeramente marrón. EM = 574 [M+H]⁺; p.f. = 84,1-95,5°C.

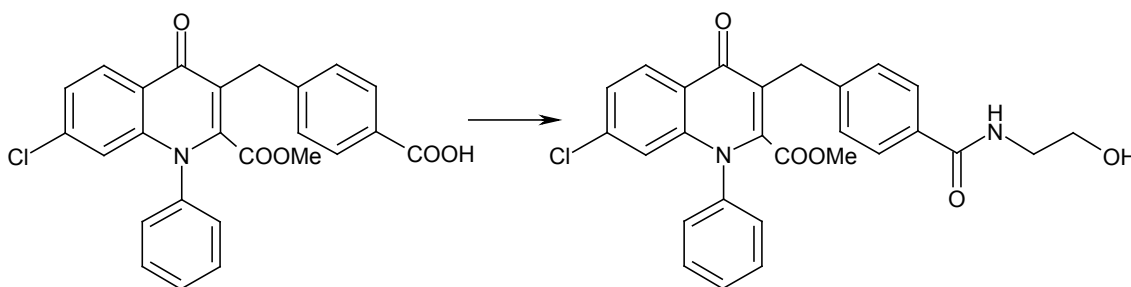
Aplicando el procedimiento descrito antes y empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-carbamoyl]-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente marrón), EM = 530 [M+H]⁺; p.f. = 124-138°C (compuesto 39);
 3-[4-(2-amino-2-metil-propilcarbamoyl)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón), EM = 518 [M+H]⁺; p.f. = 210,6-212,7°C (compuesto 52);
 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla), EM = 516 [M+H]⁺; p.f. = 98,0-105,0°C (compuesto 43);
 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido marrón), EM = 530 [M+H]⁺; p.f. = 221,5-234,3°C (compuesto 47);
 7-cloro-3-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla), EM = 518 [M+H]⁺; p.f. = 218,0-223,0°C (compuesto 41); y
 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoyl)-bencil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (espuma ligeramente amarilla), EM = 544 [M+H]⁺; p.f. = 186,0-196,0°C (compuesto 42).

Ejemplo 7

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietilcarbamoyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 18)

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietilcarbamoyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 18) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 14.



Esquema 14

Se agita a t.amb. durante 2 h una mezcla de 3-(4-carboxibencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (167 mg, 0,37 mmoles), 2-aminoetanol (34 mg, 0,56 mmoles), HOBt (50 mg), EDCI (142 mg, 0,74 mmoles) y DIPEA (0,5 ml) en DCM (10 ml) y DMF (0,4 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y AcOEt. Se separa la fase orgánica, se lava dos veces con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash, obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(2-hidroxietilcarbamoyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (99 mg) en forma de polvo blanco mate. EM = 491 [M+H]⁺; p.f. = 162-163,5°C.

De igual manera, empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

7-cloro-3-[4-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón), EM = 521 [M+H]⁺; p.f. = 110-112°C (compuesto 24);

7-cloro-3-[4-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón), EM = 560 [M+H]⁺; p.f. = 102-106°C (compuesto 26);

5 7-cloro-3-[4-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente amarillo), EM = 521 [M+H]⁺; p.f. = 98,0-103,9°C (compuesto 25);

7-cloro-3-(4-N,N-dimetilcarbamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo ligeramente amarillo), EM = 475 [M+H]⁺; p.f. = 227,3-228,1°C (compuesto 16);

10 sal clorhidrato del 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-carbonil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 17) (polvo amarillo) (la sal se genera por adición de una solución de HCl en Et₂O a una solución de 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-carbonil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo en AcOEt), EM = 516 [M+H]⁺; p.f. = 161-164°C;

ácido 7-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (compuesto 49);

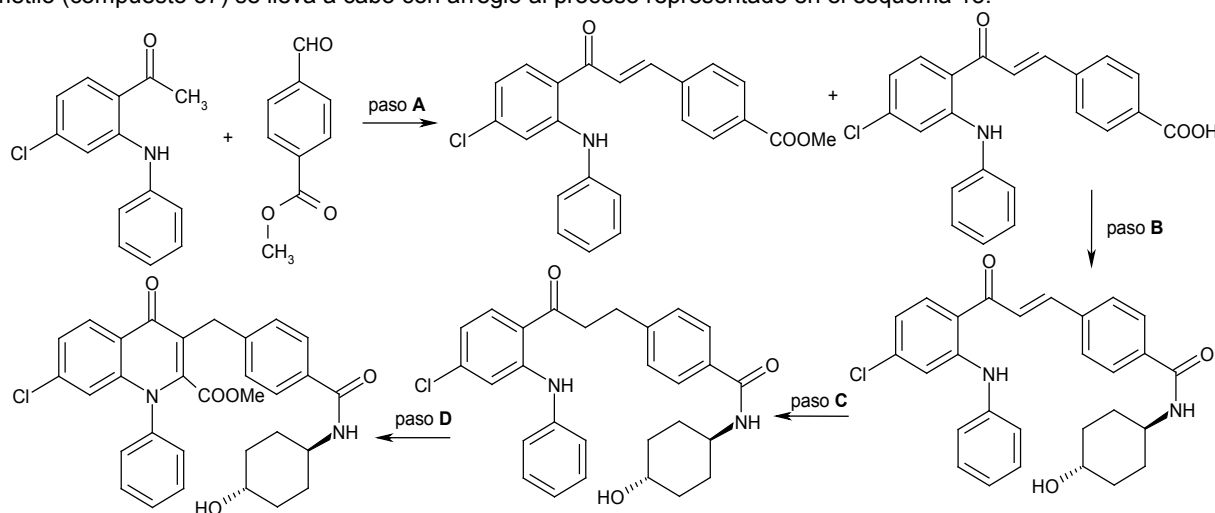
15 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 78); y

3-[4-(2-acetoxietilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 95).

Ejemplo 8

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(4-hidroxiciclohexilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

20 La síntesis del 7-cloro-3-[4-(4-hidroxiciclohexilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 37) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 15.



Esquema 15

25 Paso A: Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de 1-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-etanona (1,7 g, 6,9 mmoles), 4-formilbenzoato de metilo (1,14 g, 6,9 mmoles) y NaOH (solución acuosa 2 M, 2 ml) en MeOH (30 ml). Se recoge por filtración el precipitado formado y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 0,7 g del 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-benzoato de metilo en forma de sólido anaranjado. Se acidifican las

30 aguas madres por adición de HOAc glacial (99%) a pH 5 y se extrae la mezcla resultante con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-benzoico (350 mg).

35 Paso B: Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del ácido 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-benzoico (0,2 g, 0,53 mmoles), 4-amino-4-hidrociclohexanol (61 mg, 0,53 mmoles), EDCI (152 mg, 0,8 mmoles), HOBT (25 mg), DIPEA (1 ml) en THF (50 ml). Se concentra la mezcla resultante a presión reducida y se reparte el residuo entre agua y AcOEt. Se recoge el precipitado resultante por filtración y se seca en una estufa conectada al vacío, se separa el líquido filtra, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por CCF preparativa (AcOEt/hexano, 75:25) y se reúne con el sólido recogido, obteniéndose la 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida (197 mg). EM = 475 [M+H]⁺.

40 Paso C: Se agita en atmósfera de H₂ (presión de balón) a t.amb. durante 1 h una mezcla de 4-[(E)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida (197 mg) y óxido de platino (V) (50 mg) en una mezcla de EtOH, THF y acetona (100/50/100 ml). Se filtra la mezcla resultante y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose la 4-[3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propil]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida (190 mg).

Paso D: Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 4-[3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propil]-N-(4-hidrox ciclohexil)-benzamida (190 mg) y cloruro de metil-oxalilo (0,4 ml) en tolueno (40 ml), después se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en MeOH (30 ml), se le añade K_2CO_3 (100 mg) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 10 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se concentra a presión reducida el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (AcOEt), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(4-hidroxiciclohexilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 37) (63 mg) en forma de sólido blanco mate. EM = 545 $[M+H]^+$; p.f. = 150,6-152,5°C.

Aplicando el procedimiento descrito antes y empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido amarillo); EM = 531 $[M+H]^+$; p.f. = 209-213°C (compuesto 45);

7-cloro-3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 519 $[M+H]^+$; p.f. = 282-286°C (compuesto 40);

7-cloro-3-(4-etilcarbamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 475 $[M+H]^+$; p.f. = 209,0-212,0°C (compuesto 15);

7-cloro-3-(4-metilcarbamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 461 $[M+H]^+$; p.f. = 203,3-205,5°C (compuesto 14);

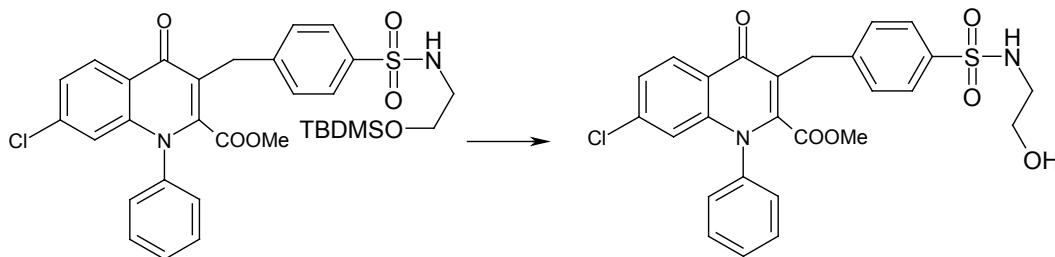
7-cloro-3-[3-(2-hidroxietilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (sólido ligeramente marrón); EM = 491 $[M+H]^+$; p.f. = 216-218°C (compuesto 27); y

3-(4-metilcarbamoil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo marrón) (compuesto 13); EM = 427 $[M+H]^+$; p.f. = 199,3-200,3°C.

Ejemplo 9

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 7-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 65) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 16.



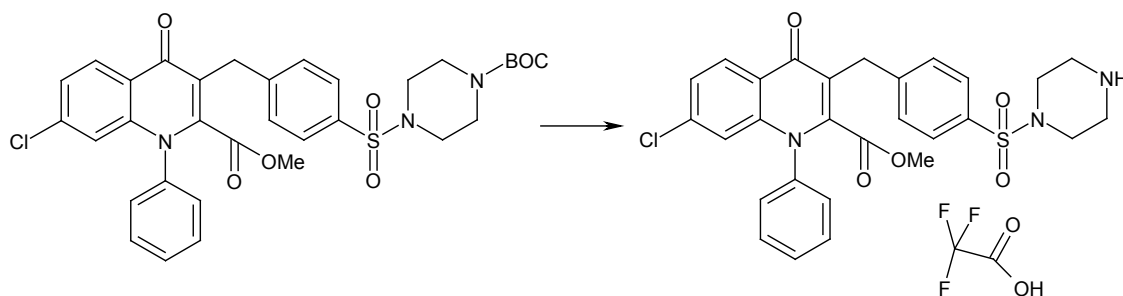
Esquema 16

Se añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,26 ml) a una solución de 3-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etilsulfamoil]-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (113 mg) en THF (5 ml) y se agita la mezcla resultante durante 1 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre AcOEt y agua, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo sólido amarillo por cromatografía flash (DCM/MeOH, 90/10), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco mate. EM = 527 $[M+H]^+$; p.f. = 191,5-193,1°C.

Ejemplo 10

Síntesis del trifluoracetato del 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-sulfonil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del trifluoracetato del 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-sulfonil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 66) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 17.



Esquema 17

Se añade una mezcla de TFA y DCM (1:4, 5 ml) al 3-[4-(4-t-butoxicarbonil-piperazina-1-sulfonil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (48 mg, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo sólido aceitoso por cromatografía flash (DCM/MeOH, de 100:0 a 90:10), obteniéndose el trifluoracetato del 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-sulfonil)-bencil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco mate. EM = 552 [M+H]⁺; p.f. = 203,0-205,0°C.

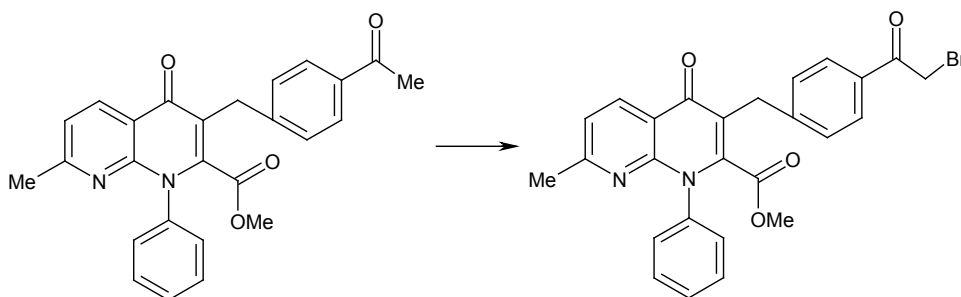
Puede obtenerse el bisclorhidrato del 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-sulfonil)-bencil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (polvo blanco mate) (compuesto 67) empleando HCl en 1,4-dioxano en lugar del TFA en DCM. EM = 552 [M+H]⁺; p.f. = 214,0-215,5°C.

De manera similar, procedimiento del modo descrito antes y sustituyendo los reactivos apropiados, se obtiene el compuesto 7-metil-4-oxo-1-fenil-3-[4-(piperazina-1-sulfonil)bencil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 97).

Ejemplo 11

Síntesis del 3-[4-(2-bromoacetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 3-[4-(2-bromoacetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 89) se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema 18.



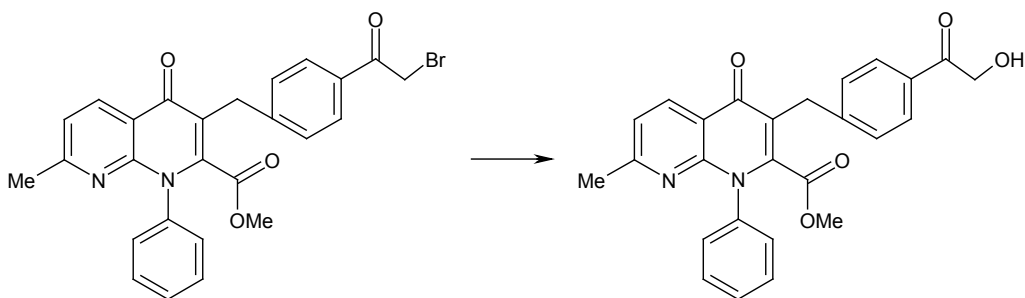
Esquema 18

Se añade el tribromuro de tetrabutilamonio (72 mg, 0,15 mmoles) a una solución de 3-(4-acetilbencil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (53 mg, 0,12 mmoles) en MeOH (8 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (AcOEt/hexano, 10/90), obteniéndose 23 mg del 3-[4-(2-bromoacetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco mate. EM = 507 [M+H]⁺; p.f. = 189,0-191,1°C.

Ejemplo 12

Síntesis del 3-[4-(2-hidroxiacetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo

La síntesis del 3-[4-(2-hidroxiacetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 90) se lleva a cabo del modo representado en el esquema 19.



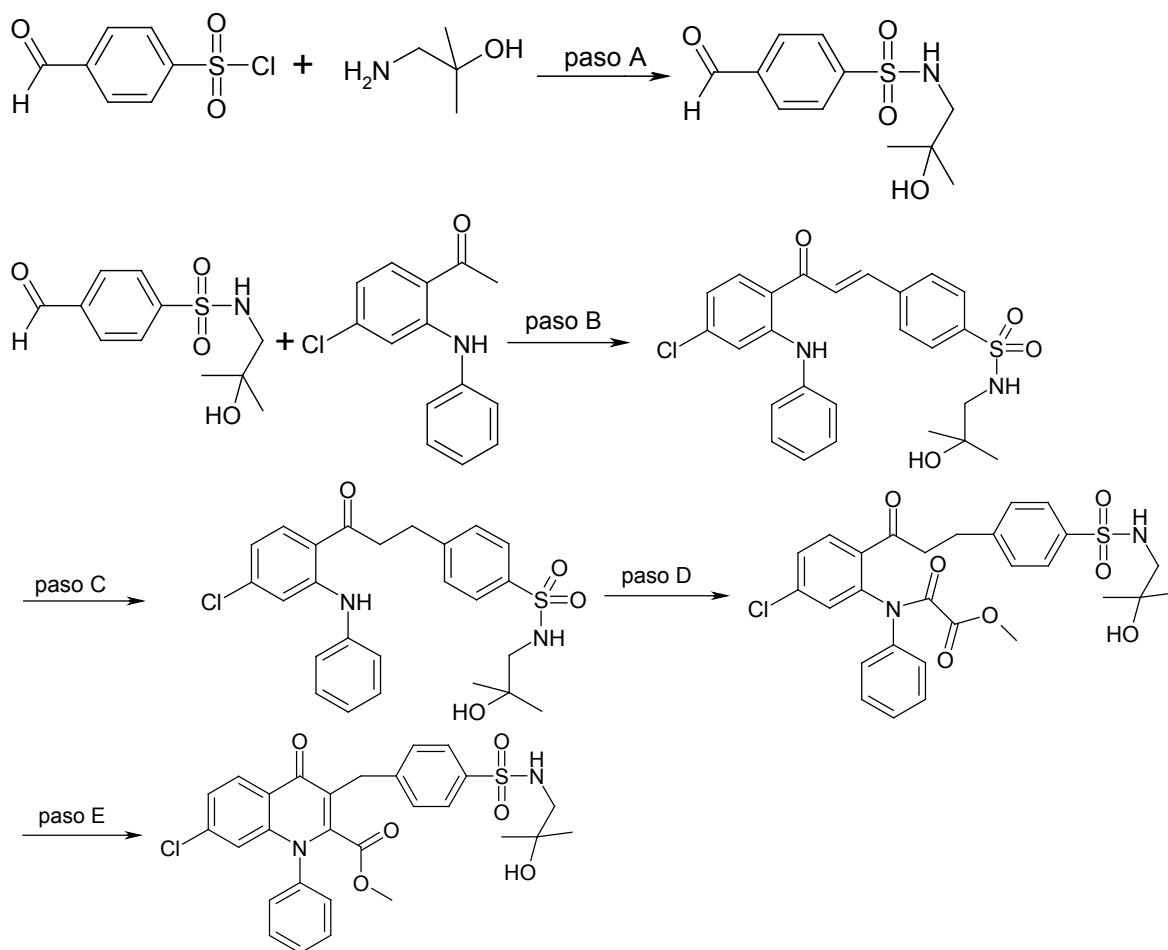
Esquema 19

- 5 Se calienta a 80°C durante una noche una mezcla de 3-[4-(2-bromo-acetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (38 mg, 0,075 mmoles) y formiato sódico (25,5 mg, 5 eq.) en EtOH (15 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se filtra. Se purifica el residuo en bruto por CCF preparativa (AcOEt/hexano, 60/40), obteniéndose 14 mg del 3-[4-(2-hidroxi-acetil)-bencil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco mate. EM = 443 [M+H]⁺; p.f. = 189,9-192,9°C.

10 Ejemplo 13

Síntesis del 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonamoil)bencil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo

- 15 Se obtiene el 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonamoil)bencil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 85) del modo representado en el esquema 20.



Esquema 20

Paso A: A una solución de cloruro de 4-formil-bencenosulfonilo (1,0 g) en MeOH se le añade el NaHCO₃ (0,425 g), y después el 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,566 g). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h, después se

filtra a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la 4-formil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida.

Paso B: A una mezcla de la 1-(4-cloro-2-fenilaminofenil)etanona (0,401 g) y 4-formil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida (0,420 g) en MeOH (10 ml) se le añade NaOH (1,35 ml, 2 N, acuoso) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se concentra el producto a presión reducida, se lava con AcOEt, H₂O y salmuera, después se seca con Na₂SO₄. Se cromatografía el producto parcialmente purificado a través de gel de sílice anhidro (DCM durante 0-10 min, después MeOH/DCM durante 11-30 min), obteniéndose la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxo-propenil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida (0,540 g).

Paso C: A una solución de 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxo-propenil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida (0,535 g) en AcOEt (100 ml) y EtOH (50 ml) se le añade el Pt(IV)O₂ y se agita la mezcla en atmósfera de H₂ durante 1,5 h. Se filtra el producto y se concentra a presión reducida, obteniéndose la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxo-propil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida en forma de sólido aceitoso amarillo.

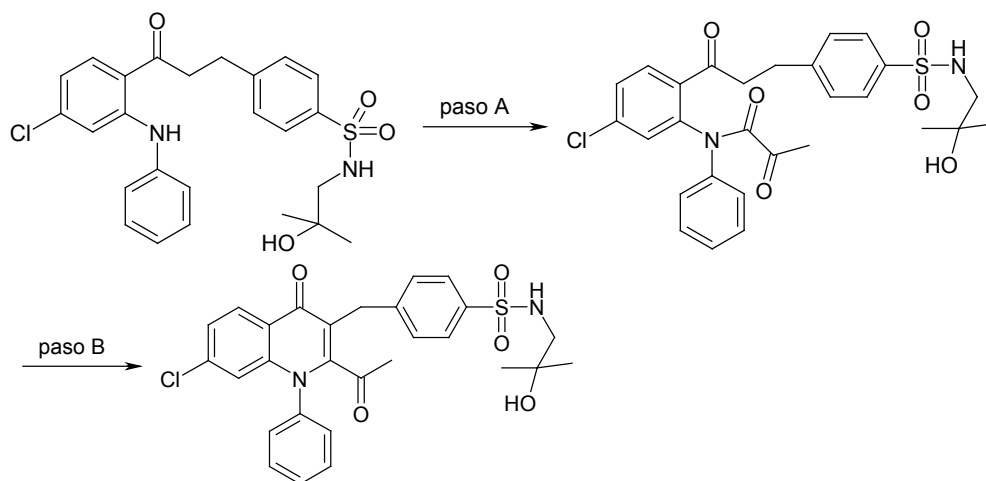
Paso D: A la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxo-propil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-benceno-sulfonamida (0,150 g) se le añade tolueno (15 ml) y después cloruro de metil-oxalilo (0,6 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h, obteniéndose el N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo. Se emplea el producto sin más purificación.

Paso E: A una solución del N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo en tolueno se le añade K₂CO₃ (0,073 g) en MeOH (10 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 2 h. Se lava el producto con AcOEt, H₂O y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se cromatografía a través de gel de sílice anhidro con MeOH al 3% en DCM. Finalmente se purifica el producto a través de gel de sílice anhidro con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose el 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)bencil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 85) (M+H 555,1; p.f. = 240,0-242,6°C).

Ejemplo 14

Síntesis de la 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)bencil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-2-acetil-1,4-dihidroquinolina

La síntesis de la 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)bencil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-2-acetil-1,4-dihidroquinolina (compuesto 88) se realiza del modo representado en el esquema 21.



Esquema 21

Paso A: Al ácido pirúvico (12,2 g) se le añade lentamente el éter de metil- α,α -diclorometilo (12,3 ml) durante 20 min. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 30 min y se enfría a t.amb. durante una noche. Se añade lentamente otra parte alícuota de éter de metil- α,α -diclorometilo (4 ml) y se calienta la mezcla a 50°C durante 2 h, después se enfría a 20°C. Se eliminan los materiales que no han reaccionado por evaporación a presión reducida, obteniéndose el cloruro de 2-oxopropionilo.

A la 4-[3-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-oxo-propil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida (0,138 g) en tolueno (10 ml) se le añade el cloruro de 2-oxopropionilo (0,3 ml) y se calienta la mezcla a 120°C durante 3 h, formándose la N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-2-oxo-N-fenil-propionamida, que se emplea sin más purificación.

Paso B: A la N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfamoil)-fenil]-propionil}-fenil)-2-oxo-N-fenil-propionamida en MeOH se le añade K₂CO₃ (0,067 g) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h. Se añade otra parte

alícuota de K_2CO_3 (1 g) y se calienta la mezcla durante 2 h más. Se deja enfriar el producto a t.amb., se recoge en $AcOEt/H_2O$, se lava 3× con $AcOEt$, salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice prep. (MeOH al 5% en DCM), obteniéndose la 3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonamilo)encil]-4-oxo-7-cloro-1-fenil-2-acetil-1,4-dihidroquinolina (compuesto 88). EM = 539 $[M+H]^+$.

De manera similar, actuando del modo recién descrito y sustituyendo los reactivos apropiados se obtiene el compuesto 4-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-2-propionil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-bencenosulfonamida (compuesto 86, M+H 553).

10 Ejemplo 15

Síntesis del 7-cloro-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 69)

15 Paso A: Al cloruro de 4-formil-bencenosulfonilo (1,0 g) en DCM (10 ml) se le añade la 4-hidroxipiperidina (0,984 g) y después el $NaHCO_3$ (10 ml, solución acuosa sat.) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se lava la fase acuosa con DCM (2× 25 ml), se reúnen las porciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el 4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)benzaldehído. Se purifica el producto a través de gel de sílice anhidro (MeOH al 10% en DCM). M+H 269,9.

20 Paso B: A la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)etanona (0,500 g) y 4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)benzaldehído (0,548 g) en MeOH (10 ml) se les añade el NaOH (1,65 ml, solución acuosa 2 N), y se mantiene la mezcla en agitación a t.amb. durante una noche. El producto precipita y se recoge en un embudo de vidrio sinterizado, se enjuaga con agua y se recoge con MeOH. Se eliminan el agua y el MeOH a presión reducida, obteniéndose la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]propanona. Se reduce el producto del modo descrito en el ejemplo 13, paso C, obteniéndose la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]propan-1-ona.

25 Paso C: A la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]propan-1-ona (0,200 g) en tolueno (20 ml) se le añade el cloruro de metil-oxalilo (0,64 ml). Se calienta la mezcla a 120°C durante 3 h, después se agita a t.amb. durante una noche. Se emplea el producto, el N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]-propionil}-encil)-N-fenil-oxalamato de metilo, sin más purificación.

30 Paso D: Al N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]-propionil}-encil)-N-fenil-oxalamato de metilo (0,40 g) en MeOH (15 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,096 g) y se calienta la mezcla a 80°C durante 1,5 h, después se concentra. Se recoge el residuo en $AcOEt/H_2O$ y se lava la fase acuosa con $AcOEt$ (2× 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice anhidro ($AcOEt$ al 20% en hexanos 0-5 min; $AcOEt$ al 60% en hexanos 6-10 min; $AcOEt$ al 100% 11-40 min), obteniéndose el 7-cloro-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)-encil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 69). M+H 567; p.f. = 170,0-171,0°C.

40 De manera similar, actuando del modo descrito antes y sustituyendo los reactivos apropiados se obtiene el compuesto 3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonil)encil]-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 99).

Ejemplo 16

45 Síntesis del 7-cloro-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)-encil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 87)

50 Paso A: Al cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (1,0 g) en MeOH (10 ml) se le añade el $NaHCO_3$ (0,425 g, s) y después la S-(−)-3-hidroxipirrolidina (0,533 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se filtra el producto a través de Celite y se concentra, obteniéndose un aceite y se cromatografía a través de gel de sílice (MeOH al 3% en DCM), obteniéndose el 4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)benzaldehído (1,14 g).

55 Paso B: A la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)etanona (0,500 g) y 4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)benzaldehído (0,519 g) en MeOH (10 ml) se les añade NaOH (1,68 ml, solución acuosa 2 N) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Precipita de la solución un producto rojo-anaranjado que se recoge en un embudo de vidrio sinterizado, se enjuaga con agua y se recoge en MeOH. Se concentra el producto y se cromatografía a través de gel de sílice anhidro (DCM al 100% 0-10 min; MeOH al 2% en DCM 11-30 min), obteniéndose la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)-encil]propanona (0,588 g).

60 Paso C: Procediendo del modo descrito en el ejemplo 13, paso C se hidrogena la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)-encil]propanona para obtener la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)encil]propan-1-ona en forma de sólido aceitoso amarillo.

65 Paso D: A la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonil)encil]propan-1-ona (0,150 g) en tolueno se le añade el cloruro de metil-oxalilo (0,6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h, después se

agita a t.amb. durante una noche, obteniéndose el N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxipirrolidina-1-sulfonyl)fenil]propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo, que se emplea sin más purificación.

Paso E: Aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 14, paso B, se cicla el N-(5-cloro-2-{3-[4-(2-hidroxipirrolidina-1-sulfonyl)fenil]propionil}-fenil)-N-fenil-oxalamato de metilo para formar el 7-cloro-3-[4-(3-hidroxipirrolidina-1-sulfonyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto 87). Se cromatografía el producto a través de gel de sílice anhidro (MeOH al 3% en DCM 0-10 min; MeOH al 10% en DCM 11-20 min), después se cromatografía de nuevo a través de gel de sílice puro con MeOH al 5% en DCM. M+H 553; p.f. = 135,0-136,0°C.

Ejemplo 17

Síntesis de la 2-acetil-7-cloro-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonyl)-bencil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto 70)

Paso A: A la 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonyl)-fenil]propan-1-ona (0,200 g) en tolueno (20 ml) se le añade el cloruro de 2-oxopropanoilo (0,427 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 h, después se agita a t.amb. durante una noche para obtener la N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonyl)-fenil]propionil}-fenil)-2-oxo-N-fenil-propionamida, que se emplea sin más purificación.

Paso B: A la N-(5-cloro-2-{3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonyl)-fenil]propionil}-fenil)-2-oxo-N-fenil-propionamida en MeOH se le añade el K₂CO₃ (0,096 g), se calienta la mezcla a 80°C durante 1,5 h y se concentra. Se recoge el residuo en AcOEt/H₂O y se lava la fase acuosa con AcOEt (2× 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice anhidro (AcOEt al 20% en hexanos 0-5 min; AcOEt al 60% en hexanos 15-20 min; AcOEt al 100% 22-35 min), obteniéndose la 2-acetil-7-cloro-3-[4-(4-hidroxipiperidina-1-sulfonyl)-bencil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto 70). p.f. = 145,5-147,2°C; M+H 551.

De manera similar, actuando del modo descrito antes y sustituyendo los reactivos apropiados, se obtiene el compuesto 2-acetil-7-cloro-3-[4-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-bencil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto 72, p.f. = 206,3-208,0°C; M+H 550).

Ejemplo 18

Síntesis del 3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 83)

Paso A: Se mezcla una solución de 2-cloro-3-acetil-6-metilpiridina (6,0 g) en 1,4-dioxano (60 ml) con ácido alcanfor sulfónico (20,7 g) y se mantiene la mezcla en agitación dentro de un tubo sellado hasta que se homogeneiza. Se calienta la mezcla a 70°C, se le añade anilina (5,0 g) y se continúa calentando hasta que se redisuelven todos los sólidos precipitados. Se hace el seguimiento de la reacción tomando muestras y tratándolas con AcOEt/NaHCO₃ (solución acuosa sat.) y analizándolas por CCF (mezcla 1:2 de AcOEt/ hexano). La reacción finaliza al cabo de 1,5 h y se trata la mezcla reaccionante con AcOEt/NaHCO₃ (solución acuosa sat.), agitando hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (solución acuosa sat.), se filtra, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 1:4 de AcOEt/hexano), obteniéndose la 2-fenilamino-3-acetil-6-piridina (6,2 g) en forma de sólido amarillo. M+H = 227.

Paso B: Se disuelve la 2-fenilamino-3-acetil-6-piridina (1,0 g) en MeOH (20 ml) empleando un aparato de ultrasonidos, después se le añaden la 2-cloro-5-formilpiridina (1,1 g) y el NaOH (2 M, 3,5 ml). Se mantiene la mezcla en agitación a t.amb., formándose un precipitado rojo. Se filtra el producto, se lava con MeOH/H₂O (2:1, 10 ml) y se seca con vacío, obteniéndose la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propanona (1,45 g) en forma de sólido rojo/anaranjado. M+H = 350.

Paso C: A una solución de la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propanona (1,15 g) en AcOEt caliente (40 ml) se le añade el PtO₂ (0,04 g), después de lo cual se somete el reactor a vacío y se llena con H₂ (2×) a presión de balón. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 2,5 h, después se enfría a t.amb., se filtra a través de Celite, se lava con THF/EtOH, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice (AcOEt/hexano 1:1), obteniéndose la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propan-1-ona (1,0 g) en forma de sólido amarillo. M+H = 352.

Paso D: A una solución de la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propan-1-ona (0,9 g) en tolueno (5 ml) y THF (10 ml) se le añade el cloruro de metil-oxalilo (0,56 g) y se calienta la mezcla a 80°C durante 2,5 h. Se concentra el producto formándose una solución de color rojo oscuro del N-{3-[3-(6-cloropiridin-3-il)-propionil]-6-metilpiridin-2-il}-N-fenil-oxalamato de metilo en tolueno, que se emplea sin más purificación.

Paso E: A una solución del N-{3-[3-(6-cloropiridin-3-il)-propionil]-6-metilpiridin-2-il}-N-fenil-oxalamato de metilo en tolueno se le añade MeOH y se coloca la mezcla en un baño precalentado a 80°C. Se añade K₂CO₃ (0,9 g), lo cual produce un cambio de color inmediato. Se enfría la mezcla a t.amb., se diluye con AcOEt y se lava con LiCl (al 0,3 % en peso, solución acuosa, 2×). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se disuelve el producto en AcOEt caliente y se deja enfriar a t.amb. Se filtra el precipitado resultante y se lava con AcOEt, obteniéndose el 3-

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 83) (0,14 g) en forma de sólido marrón. M+H = 420, p.f. = 220,0-220,5.

Ejemplo 19

5 Síntesis del 3-(piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 84)

Paso A: Se añade la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propan-1-ona (0,30 g) al EtOH (3 ml) y después se añaden THF (6 ml), tolueno (6 ml), más EtOH (unos 2 ml) y Pd al 10 % sobre C (0,02 g). Se somete el reactor a vacío y se rellena con H₂ (2×), se mantiene en reposo a t.amb. durante 1 h y después se calienta a 60°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla a t.amb. durante una noche, se le añade otra parte alícuota de Pd al 10 % sobre C (0,02 g), se calienta la mezcla a 75°C durante 8 h y se deja enfriar a t.amb. durante una noche. Se filtra el producto a través de Celite, se lava con EtOH, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice (de una mezcla 1:1 de AcOEt/hex a MeOH al 5% en AcOEt/hex), obteniéndose la 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-piridin-3-ilpropan-1-ona (0,14 g) en forma de aceite amarillo. M+H = 318.

Paso B: Actuando del modo descrito en el ejemplo 18, pasos D y E, se obtiene el compuesto 3-(piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 84) (28 mg). M+H = 386.

Ejemplo 20

20 Síntesis del 3-(6-metoxycarbonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 100)

Paso A: Se introduce en una bomba una mezcla de 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propan-1-ona (1,9 g), Et₃N (1,0 ml), MeOH (30 ml) y (R-BINAP)PdCl₂ (43 mg). Se purga el aire de la bomba, se presuriza a 50 psi con monóxido de carbono y se calienta a 100°C durante 3,25 h. Se enfría la bomba a 50°C, se abre y se deja enfriar a t.amb. Se recoge el producto sólido en DCM y se cristaliza en DCM/MeOH, obteniéndose el 5-[3-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-oxo-propil]-piridina-2-carboxilato de metilo (1,7 g) en forma de sólido amarillo. M+H = 376.

Paso B: Se disuelve el 5-[3-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-oxo-propil]-piridina-2-carboxilato de metilo (1,7 g) en tolueno (15 ml) y THF (30 ml) en atmósfera de N₂ a 80°C. Se le añade el Monocloruro de metil-oxalilo (2,2 g) y se calienta la mezcla a 80°C durante 3,5 h, que adquiere un color negro/rojo oscuro. Se enfría la mezcla a t.amb. y se concentra, formándose un sólido que se disuelve en MeOH y se calienta de nuevo a 80°C. Se añade K₂CO₃ (0,8 g) y se calienta la mezcla a 80°C durante 30 min, se añade otra porción de K₂CO₃ (0,8 g) y se calienta la mezcla durante 1 h más. Se recoge el producto en AcOEt y H₂O, se lava la fase orgánica con H₂O (1×), se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice (de una mezcla 2:3 de AcOEt/hexano a AcOEt al 100%), obteniéndose el 3-(6-metoxycarbonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 100) (0,38 g) en forma de sólido amarillo. M+H = 444, p.f. = 177,0 – 178,0°C.

Ejemplo 21

40 Síntesis del 3-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 92)

Paso A: Se disuelve la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)-propan-1-ona (0,42 g) en NMP (3 ml), se le añade el NaSMe (0,34 g) y se calienta la mezcla a 150°C en un microondas durante 1 h. Se recoge el producto en AcOEt/H₂O, se lava la fase orgánica con LiCl (2×, solución acuosa al 0,3 % en peso, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra formándose un aceite rojo, que es la 3-(6-mercaptopiridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-propan-1-ona (0,4 g).

Paso B: Se disuelve la 3-(6-mercaptopiridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-propan-1-ona (0,4 g) en DMF (5 ml) y se le añade el yoduro de metilo (0,05 ml) y después el K₂CO₃ (0,138 g). Se deja la mezcla reaccionante en reposo a t.amb. durante 2,5 h, después se separa en AcOEt/H₂O. Se lava la fase orgánica con LiCl (2×, solución acuosa al 0,3 % en peso, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice (12 g, mezcla 1:2 de AcOEt/hexano), obteniéndose la 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,23 g). M+H = 264.

Paso C: Se disuelve la 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,23 g) en DMF (5 ml) y se le añade Oxone (0,32 g). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se añade una pequeña cantidad adicional de Oxone y se agita la mezcla durante 3 h más, se separa con AcOEt/H₂O, se lava la fase orgánica con LiCl (2×, solución acuosa al 0,3 % en peso, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose una mezcla 2:1 de 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona y 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,22 g) en forma de aceite rojo anaranjado, que se emplea sin separación. M+H = 396 (sulfonilo) y 380 (sulfenilo).

Paso D: Se disuelve una mezcla 2:1 de 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona y 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,22 g) en THF (3 ml) y tolueno (1,5

ml) y se le añade el monocloruro de metil-oxalilo (0,27 g). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2,5 h, se concentra formándose un semisólido, se recoge en MeOH y se le añade el K₂CO₃ (0,22 g). Se calienta esta mezcla a 80°C durante 15 min, después se enfría a t.amb. Se separa el producto en AcOEt/H₂O, se lava la fase orgánica con LiCl (2×, solución acuosa al 0,3 % en peso, se seca con MgSO₄ y se purifica por CCF preparativa (1:1 AcOEt/hexano), obteniéndose el 3-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 92) (8 mg) en forma de sólido amarillo. M+H = 464, p.f. = 217-218°C.

Ejemplo 22

Síntesis del 3-(6-metanosulfanil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 94)

Paso A: Se actúa del modo descrito en el ejemplo 21, paso D: se hace reaccionar la 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-3-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,2 g) con cloruro de metil-oxalilo (0,27 g) y K₂CO₃ (0,2 g) en tolueno (2 ml) y THF (4 ml) para obtener el 3-(6-metanosulfanil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 94) (0,12 g). M+H = 432, p.f. = 185,0-186,5°C.

Ejemplo 23

Síntesis del 3-(6-metanosulfonilpiridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 98)

Paso A: Se disuelve el compuesto 94 (0,12 g) en DMF (5 ml), se le añade Oxone (0,14 g) y se agita la mezcla durante 30 min. Se separa el producto entre AcOEt y H₂O, se lava la fase orgánica con LiCl (2×, solución acuosa al 0,3 % en peso, se seca con MgSO₄ y se purifica por CCF prep. (1:1 AcOEt/ hexano), obteniéndose el 3-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 98) (5 mg) en forma de sólido amarillo. M+H = 448.

Ejemplo 24

Síntesis del 3-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 103)

Paso A: Al 3-(6-metoxicarbonil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 100) (0,2 g) en THF (10 ml) se le añaden LiOH·H₂O (0,06 g) y H₂O (2 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se recoge el producto en AcOEt, se lava con H₂O y HCl (2M, 2 ml), se filtra y se separa con AcOEt y H₂O. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra, formándose un aceite amarillo. Se recoge el aceite en AcOEt, se lava con H₂O, se seca con MgSO₄ y se concentra para formar un sólido amarillo, obteniéndose el 3-(6-carboxi-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (0,11 g). M+H = 430.

Paso B: Al 3-(6-carboxi-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (0,095 g) en THF (6 ml) se le añade el BOP (0,11 g) y después el DMA (0,15 ml, 2M en THF) y la base de Hunig (etil-diisopropilamina) (0,042 ml). Los sólidos empiezan a precipitar: se añade DCM hasta disolver todos los sólidos y obtenerse una mezcla reaccionante homogénea. Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h, se le añade otra parte alícuota de BOP, base de Hunig y DMA y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se separa el producto con AcOEt y H₂O, se lava con NaHCO₃ (acuoso) y H₂O y se seca con MgSO₄. Se concentra el producto, se introduce en una columna de gel de sílice con AcOEt, se eluye con AcOEt/MeOH y se concentra, obteniéndose el 3-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 103) (80 mg) en forma de sólido amarillo pálido. M+H = 457.

Ejemplo 25

Síntesis del 3-(6-Etilcarbamoil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 101)

A 3-(6-carboxi-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (0,11 g) en DCM se le añade el BOP (0,14 g), después la etilamina (0,016 g) y la base de Hunig (0,06 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se recoge el producto en AcOEt y H₂O, se lava con NaHCO₃ (acuoso), se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se purifica por CCF prep. empleando AcOEt del 100%, obteniéndose el 3-(6-etilcarbamoil-piridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 101) en forma de sólido blanco mate. M+H = 457.

Ejemplo 26

Síntesis del 3-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 102)

Paso A: A la 1-(6-metil-2-fenilaminopiridin-3-il)-etanona (0,5 g) en MeOH (12 ml) se le añade el 6-metoxi-3-piridina-carboxaldehído (0,5 g) y después el NaOH (2 M, 1,75 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se filtra el sólido que precipita, se lava con MeOH y se seca con vacío, obteniéndose la 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propanona (0,71 g) en forma de sólido de color amarillo azafrán. M+H = 346.

Paso B: A la 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propenona (0,71 g) en THF (20 ml) y EtOH (10 ml) se le añade una pequeña cantidad de Pd/C. Se somete el matraz a vacío, se rellena con H₂ dos veces y se mantiene en agitación a t.amb. durante una noche. Se filtra el producto a través de Celite, se lava con EtOH, se concentra y se eluye a través de una columna de gel de sílice con una mezcla 30:70 de AcOEt/hexano. Se recogen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose la 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenil-amino-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,70 g) en forma de sólido amarillo pálido. M+H = 348.

Paso C: A la 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,70 g) en THF y tolueno se le añade el cloruro de metil-oxalilo (0,99 g) y después la TEA (0,5 ml) para solubilizar los sólidos que han precipitado de la solución. Se calienta la suspensión resultante a 80°C durante 3 h, después se concentra y se suspende de nuevo en MeOH. Se le añade K₂CO₃ (0,70 g) y se agita la mezcla a 80°C durante 30 min. Se separa el producto con AcOEt y H₂O y se concentra, formándose un sólido amarillo. Se recoge el sólido en MeOH, se calienta a 70°C, se le añade otra parte alícuota de K₂CO₃ (0,70 g) y se agita la mezcla durante 90 min. Se separa el producto con AcOEt y H₂O, se concentra, se seca con MgSO₄, se eluye a través de una columna de gel de sílice (mezcla 30:70 de AcOEt/hexano) y se concentra, obteniéndose el 3-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto 102) (140 mg) en forma de sólido amarillo. M+H = 416; p.f. = 176,0-177,0°C.

Ejemplo 27

Síntesis de 7-fluoro-3-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 126)

Paso A: Se combinó ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (20 g), anilina (10,2 g), K₂CO₃ (13,9 g), óxido de Cu(I) (Aldrich 20822, 648 mg) y polvo de Cu (3μ, 560 mg) en etoxietanol (30 ml) y se calentó a reflujo (130-135°C) durante 4 horas bajo N₂. La reacción se consideró completada mediante CLEM y CCF. Se enfrió la mezcla hasta t.amb., diluyó con H₂O (30 ml) y se neutralizó hasta pH 7 con HCl concentrado, formando un precipitado. El producto se filtró, se lavó con H₂O, y se secó a 55°C durante 3 d en un horno de vacío para proporcionar ácido 4-fluoro-2-fenilamino-benzoico (17,7 g).

Paso B: Se disolvió ácido 4-fluoro-2-fenilamino-benzoico (17,7 g) en DMF (100 ml), y se agitó con 1,1'-carbonyldiimidazol (14,91 g) bajo N₂ a 60°C durante 30 minutos. Se adicionó clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (8,97 g) y se prosiguió la agitación a 60°C durante 4 h. La DMF se extrajo luego bajo alto vacío, y se repartió el residuo negro en EtOAc y salmuera, y se cromatografió (EtOAc/hexano) para dar 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-fenilamino-benzamida (11 g).

Paso C: 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-12-fenilamino-benzamida (12,5 g) se disolvió en THF (100 ml) a 0°C, y se adicionó lentamente vinil-MgBr (84 ml, 1 M en THF). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C, luego se enfrió con HCl (0,5 M, 200 ml). Se extrajo el producto con EtOAc, y se cromatografió con EtOAc/hexano (10-80%) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-propenona (4,0 g) en forma de un aceite amarillo.

Paso D: A una solución de 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-propenona (400 mg) en EtOH (8 ml) se adicionó K₂CO₃ (~150 mg) y 4-metilsulfonilpiperidina (326 mg). Se agitó la mezcla durante 24 h, se diluyó con EtOAc, y se filtró. El producto se recuperó mediante cromatografía (0-30% MeOH/DCM) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-fenil-amino-fenil)-3-(4-metansulfonil-piperidin-1-il)-propan-1-ona (598 mg) en forma de un sólido amarillo.

Paso E: A una solución a 0°C de 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-3-(4-metansulfonilpiperidin-1-il)-propan-1-ona (500 mg) en THF (8 ml) bajo N₂ se adicionó NaHMDS (3,1 ml, 1M en HTF). Después de 5 minutos se adicionó éster metílico del ácido cloro-oxoacético (0,28 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C, luego durante 1 hora a t.amb. Se enfrió la mezcla reaccional con NH₄Cl (solución acuosa saturada), se extrajo con EtOAc, y se cromatografió (MeOH/DCM al 0-20%) para proporcionar 7-fluoro-3-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilato de metilo (301 mg. Compuesto 126). M+H = 473; p.f. = 190,0-191,0°C.

Ejemplo 28

Síntesis de éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-bencil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (Compuesto 130)

Paso A: A una solución a 0°C de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-fenilamino-benzamida (10 g) en THF (80 ml) se adicionó lentamente fenetil-MgBr (91,2 ml, 1 M en THF), y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, seguido de 1 hora a temp.amb. Luego se enfrió la mezcla reaccional con NH₄Cl (solución acuosa saturada), se extrajo con EtOAc, y se cromatografió (0-40% de EtOAc/DCM) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-3-propan-1-ona (11,34 g) en forma de un sólido amarillo.

Paso B: A una solución de cloruro de { [5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-fenil]-fenil-amino}-oxo-acetilo (540 mg) en THF (3 ml) se adicionó 2-metoxietanol (0,12 ml), seguido de Et₃N (0,22 ml). La mezcla reaccional se volvió una suspensión de color amarillo pálido: se adicionó THF (2 ml) adicional y se dejó reposar la mezcla durante 1 hora. Luego se enfrió la mezcla con NH₄Cl (solución acuosa saturada), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se

concentró, lo que dió éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-fenil-propionil-fenil]-N-fenil-oxalámico (504 mg) en forma de un aceite.

Paso C: A una solución de éster 2-metoxi-etílico del ácido N-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-fenil]-N-fenil-oxalámico (500 mg) en MeOH (10 ml) se adicionó K_2CO_3 (~150 mg), y se calentó la mezcla reaccional a reflujo bajo N_2 durante 1 hora y media. Luego se enfrió la mezcla, se filtraron las sales y se evaporó el disolvente en vacío. Se cromatografió el residuo (MeOH/DCM) al 0-20%) para proporcionar éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-bencil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico. M+H = 432; p.f. = 168,0-169,0°C.

10 Ejemplo 29

Síntesis de 3-bencil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto 140)

Paso A: Se suspendió ácido oxazol-2-carboxílico (0,5 g) en DCM (15 ml) y se adicionaron 2 gotas de DMF bajo N_2 . Se adicionó lentamente cloruro de oxalilo (674 mg) y se agitó la mezcla reaccional hasta que cesó el burbujeo (unas 2 horas). Se separó el disolvente en vacío y se recogió el residuo en tolueno (15 ml). Se adicionó 1-(4-cloro-2-fenilaminofenil)-3-fenil-propan-1-ona (1,48 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se enfrió el producto, se separó el disolvente en vacío y se cromatografió el residuo (0-20% de MeOH:DCM) para proporcionar [5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-fenil]-fenil-amida del ácido oxazol-2-carboxílico (697 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

Paso B: 5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-fenil]-fenilamida del ácido oxazol-2-carboxílico (387 mg) se disolvió en MeOH seco (20 ml) y K_2CO_3 (100 mg) y se calentó a reflujo durante 1 hora y media. Luego se enfrió el producto, se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo (MeOH/DCM al 0-30%) para proporcionar 3-bencil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (Compuesto 140, 233 mg). p.f. = 219,0-220,0°C.

25 Ejemplo 30

Síntesis de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1-fenil-7-trifluorometil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (Compuesto 129)

Paso A: Se mezcló 1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanona (0,1 g) con 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (329 mg) y $NaNH_2$ (2 N, 2 ml) en MeOH (10 ml) y se agitó durante la noche a t.amb. Se filtró el sólido naranja claro y se secó en un horno de vacío para dar 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)propenona (45 mg).

Paso B: Se disolvió 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propenona (45 mg) en EtOAc (25 ml), se adicionó Pd/C (10%, 30 mg) y se hidrógeno el material de partida con H_2 (presión de globo) durante 1 hora. Se filtró el producto, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ona, se concentró y se utilizó cion ulterior purificación.

Paso C: Se disolvió 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ona (~ 45 mg) en tolueno (10 ml) con éster metílico del ácido cloro-oxo-acético (0,2 ml) y se calentó a 110°C durante 72 horas, luego se enfrió. Se concentró el producto en vacío, luego se disolvió en MeOH (10 ml) con K_2CO_3 (0,2 g) y se calentó hasta 50°C durante 15 minutos. Se enfrió el producto, se filtró y se concentró, para proporcionar 3-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1,4-oxo-fenil-7-trifluorometil-1H-[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 129). M+H = 443.

45 Ejemplo 31

Síntesis de 1-(3-aminofenil)-3-bencil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 105)

Paso A: Se mezcló 1-(2-cloro-6-metil-piridin-3-il)-etanona (0,4 g) con 3-nitrofenilamina (0,33 g), $Pd(OAc)_2$ (16 mg), BINAP (45 mg), $CaCO_3$ (0,25 g) y Et_3N (0,2 ml) en tolueno (10 ml) y se calentó a 100°C durante 4 d. Luego se filtró el producto y se concentró para proporcionar 1-[6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]-etanona (0,2 g).

Paso B: 1-6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]etanona (0,2 g) se mezcló con 4-metansulfonil-benzaldehído (0,135 g) y $NaNH_2$ (2N, 2 ml.) en MeOH (10 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido amarillo formado se filtró para proporcionar 3-(4-metansulfonil-fenil)-1-[6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]-propenona (0,33 g).

Paso C: Se hidrogenó 3-(4-metansulfonil-fenil)-1-[6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]-propenona (125 mg) con $RhCl(PPh_3)_3$ (30 mg) en tolueno (20 ml) utilizando H_2 a 66 libras por pulgada cuadrada, a 60°C durante 7 horas, para proporcionar 3-(4-metansulfonil-fenil)-1-[6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]-propan-1-ona (~100 mg).

Paso D: Se disolvió 3-(4-metansulfonil-fenil)-1-[6-metil-2-(3-nitrofenilamino)-piridin-3-il]-propan-1-ona (0,1 g) en THF (5 ml). Se adicionó éster metílico del ácido cloro-oxo-acético (0,1 ml) y se calentó la mezcla mediante microondas a 80°C durante 1 hora. Se concentró el producto, se recogió el residuo en MeOH (5 ml), se adicionó K_2CO_3 (0,1 g) y se calentó la mezcla a 50°C durante 15 minutos. Se enfrió el producto y se concentró y se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc/hexano al 50%) para proporcionar 3-bencil-7-metil-1-(3-nitrofenil)-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (Compuesto 104, (~20 mg). M+H = 508.

Paso E: Se disolvió el compuesto 104 (15 mg) en EtOAc (10 ml) con Pc/C (10%, 5 mg), y se hidrógeno utilizando H₂ (presión de globo) durante 2 horas. Se filtró el producto, se concentró, y purificó mediante CCF preparativa (EtOAc/hexano 50/50), luego MeOH/DCM al 10% para proporcionar (3-aminofenil)-3-bencil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (compuesto 105, 2,4 mg). M+H = 478.

Ejemplo 32:

Síntesis de 1-(6-amino-piridin-2-il)-3-bencil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1H-quinolin-4-ona (Compuesto 141)

Paso A: Se calentó a 130°C, durante 2 horas, una mezcla de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (5 g), 2,6-diaminopiridina (6,95 g), K₂CO₃ (3,18), polvo de Cu (0,13 g) y óxido de Cu(I) (0,15 g) en etoxietanol (10 ml), hasta que se completó la reacción (según confirmación por CCF). Se enfrió la mezcla hasta temp.amb. y se adicionó agua (70 ml) y carbón activado y se agitó la mezcla durante 3 horas. Luego se filtró el producto y se adicionó HCl (4 M) hasta alcanzarse pH 7. Se filtró el precipitado pardo resultante y se secó en un horno (50°C, presión = 30 mbar) durante la noche para proporcionar ácido 2-(6-amino-piridin-2-ilamino)-4-cloro-benzoico (2,4 g).

Paso B: Se calentó a reflujo en un separador Dean Stark, durante 24 horas, una suspensión de ácido 2-(6-amino-piridin-2-ilamino)-4-clorobenzoico (2,4 g) y 2,5-hexandiona (1,04 g) y ácido p-toluensulfónico (0,15 g). Se enfrió la mezcla resultante a t.amb. y se filtró, luego se agitó con H₂O (50 ml) durante la noche, se filtró y se secó para dar ácido 4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]-benzoico (2,4 g).

Paso C: Se agitó a 60°C, durante 30 minutos, una mezcla de ácido 4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]benzoico (4,2 g) en DMF (25 ml) y carbonildiidimida (2,4 g) y se adicionó N-metoxi-N-metilamina (1,41). Se agitó la mezcla a 80°C durante 16 h, luego se evaporaron los volátiles y se repartió el residuo entre EtOAc y H₂O, luego entre EtOAc y HCl (solución acuosa 0,1 N). Se adsorbió la fase orgánica sobre gel de sílice y se cromatografió. La cromatografía sobre sílice (80 g) frente a hexano/EtOAc (100:0 a 50:50) proporcionó 4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]-N-metoxi-N-metil-benzamida (~1,6 g).

Paso D: Una solución de 4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]-N-metoxi-N-metil-benzamida (1,59 g) en THF (20 ml) se enfrió en un baño de hielo y se adicionó vía jeringa solución fenetil-Grignard (10 ml, 1 M en THF). Se agitó la mezcla durante la noche a t.amb., se enfrió con NH₄Cl (acuoso), se extrajo con EtOAc, y se adsorbió sobre sílice. Se cromatografió el producto sobre sílice (80 g) (hexano/EtOAc, y se adsorbió sobre sílice. El producto se cromatografió sobre sílice (80 g) (hexano/EtOAc 100:0 a 50:50) (o utilizando DCM/MeOH) para proporcionar 1-[4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]fenil]-3-fenil-propan-1-ona.

Paso E: Se trató una mezcla de ácido oxazol-2-carboxílico (147 mg) y DMF (2 gotas) en DCM (1 ml) con cloruro de oxalilo (127 µl). La evaluación de gas cesó después de 2 horas. Se adicionó CHCl₃ (2 ml), se separaron los volátiles en un horno de vacío (40°C, 200 mbar), y se disolvió el aceite residual en THF (2 ml) para formar "solución A". Se trató una mezcla de 1-[4-cloro-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-ilamino]-fenil]-3-fenil-propan-1-ona (430 mg) en THF (2 ml) con DMF (2 gotas) y solución de NaHMDS (2,5 ml, 1 M en THF). Se adicionó a gotas solución A (2 ml) y se agitó la mezcla a t.amb. durante 12 horas. Se elaboró el producto en EtOAc/H₂O y se cromatografió (DCM/MeOH 100:0 a 70:30) para proporcionar 3-bencil-7-cloro-1-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-2-oxazol-2-il-1H-quinolin-4-ona.

Paso F: Se agitó durante 48 horas, a 60°C una solución de 3-bencil-7-cloro-1-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-2-oxazol-2-il-1H-quinolin-4-ona (640 mg) en EtOH (3,5 ml) y agua (1,3 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (450 mg). Después de evaporación de los volátiles se repartió el residuo pardo oscuro en EtOAc y H₂O, y se adsorbió la fase orgánica sobre sílice para proporcionar 1-(6-amino-piridin-2-il)-3-bencil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1H-quinolin-4-ona (Compuesto 141). M+H = 428; p.f. = 279,3-282,8°C.

Ejemplo 33

Síntesis de 3-ciclopropilmetil-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (compuesto 142)

Paso A: A 1-(6-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona (0,7 g) disuelto en MeOH caliente (15 ml) se adicionó ciclopropancarbaldehído (0,4 g) y NaOH (2 M, 2,5 ml), y se calentó la mezcla hasta 60°C durante la noche. Luego se enfrió la mezcla hasta t.amb., se repartió entre EtOAc y H₂O y se lavó la fase orgánica con LiCl (solución acuosa al 0,3% en peso), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc:hexano 1:4), y se concentró a un aceite amarillo para proporcionar 3-ciclopropil-1-(t-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propanona (0,32 g).

Paso B: Se disolvió 3-ciclopropil-1-(t-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propanona (0,32 g) en EtOH/THF/EtOAc (12 ml) y se adicionó Pd/C (0,02 g, 10% en peso). Se evacuó el matraz y se volvió a rellenar dos veces con H₂. Después de 2 horas se filtró la mezcla a través de celite, se concentró y purificó mediante columna utilizando EtOAc/hexano 1:8 para proporcionar 3-ciclopropil-1-(t-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,34 g) en forma de un sólido amarillo.

Paso C: Se disolvió 3-ciclopropil-1-(t-metil-2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona (0,3 g) en THF y tolueno (10 ml), se adicionó cloruro de oxalilo (0,3 g) y se calentó la mezcla a 80°C durante 2,5 horas. Luego se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se hizo reaccionar de nuevo hasta 80°C durante 2,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente para proporcionar éster metílico del ácido N-3-(3-ciclopropilpropionil)-6-metil-piridin-2-il]-N-fenil-oxalámico.

Paso D: A éster metílico del ácido N-[3-(3-ciclopropil-propionil)-6-metil-piridin-2-il]-N-fenil-oxalámico (~0,3 g) disuelto en tolueno se adicionó MeOH (5 ml) y K₂CO₃ (0,3 g). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se recogió en EtOAc y se lavó 2X con LiCl (solución acuosa al 0,3% en peso). Se secó el producto sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, luego se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc/hexano 1:4) para proporcionar 3-ciclopropil-metil-7-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-2-carboxilato de metilo (compuesto 142).

Ejemplo 34

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
lactosa	79,5 %
estearato magnésico	0,5 %

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
estearato magnésico	0,5 %
croscarmelosa sódica	2,0 %
lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0 %

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
saborizante	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente hasta	100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf.	para isotónico
agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

5

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0 %
polietilenglicol 1000	74,5 %
polietilenglicol 4000	24,5 %

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g.

10 Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente hasta	100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

15 Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 µl de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

20

Ejemplo 35

Ensayo JNK "in vitro"

25

Se mide la actividad de la JNK por fosforilación de GST-ATF2 (19-96) con ATP-[γ-P³³]. Se realiza la reacción enzimática en concentraciones Km de ATP y el sustrato en un volumen final de 40 µl en un tampón que contiene 25 mM Hepes, pH 7,5, 2 mM ditiotreitól, 150 mM NaCl, 20 mM MgCl₂, 0,001% Tween[®] 20, 0,1% BSA y 10% DMSO. El ensayo con JNK2α2 humana se realiza con 1 nM enzima, 1 µM ATF2, 8 µM ATP con 1 µCi de ATP-[γ-P³³]. El ensayo con JNK1α1 humana se realiza con 2 nM enzima, 1 µM ATF2, 6 µM ATP con 1 µCi de ATP-[γ-P³³]. El ensayo con JNK3 (Upstate Biotech n° 14-501M) humana se realiza con 2 nM enzima, 1 µM ATF2, 4 µM ATP con 1 µCi de ATP-[γ-P³³]. El ensayo enzimático se realiza en presencia o ausencia de diez concentraciones de los compuestos. La JNK y el compuesto se preincuban durante 10 minutos. Después se inicia la reacción enzimática por adición de ATP y del sustrato. Se incuba la mezcla reaccionante a 30°C durante 30 minutos. Al término de la incubación, se finaliza la reacción trasvasando 25 µl de la mezcla reaccionante sobre 150 µl de una suspensión de glutatona-Sepharose al 10% (Amersham n° 27-4574-01) que contiene 135 mM EDTA. Se captura el producto de la reacción en una resina de afinidad y se lava en una placa de filtración (Millipore, MABVNOB50) con solución salina tamponada con fosfato por seis veces para eliminar el radionucleótido libre. Seguidamente se cuantifica la incorporación del P³³ en el ATF2 en un contador de centelleo de microplacas (Packard Topcount). La potencia de inhibición que ejerce el compuesto sobre la JNK se mide con el valor de la IC₅₀ generado según la curva de inhibición de las concentraciones ajustada a un modelo de 3 parámetros: % de inhibición = máximo/(1 + (IC₅₀/[inhibidor])^{pendiente}). Los datos se analizan con el programa Microsoft Excel para la estimación de los parámetros. Los resultados se recogen en la siguiente tabla 2.

30

35

40

Tabla 2: IC₅₀ de los compuestos frente a la JNK1 y JNK2

Compuesto	JNK1 (μM)	JNK2 (μM)
66	0,0181	0,0445
69	0,0184	0,047
59	0,0226	0,0614
67	0,0304	0,0485
65	0,0328	0,0957
87	0,0334	0,0832
30	0,0355	0,0863
32	0,0445	0,1289
46	0,0454	0,1367
85	0,0481	0,1178
44	0,0491	0,1682
31	0,0529	0,1612
63	0,0987	0,212
70	0,1342	0,3988
72	0,1544	0,3362
80	0,1931	0,4773
88	0,2454	0,8402
64	0,6032	2,0554
60	1,6324	4,9829

Ejemplo 36

Ensayo de producción de IL-6 inducida por TNFα “in vivo” en ratas

5

Se dejan aclimatar las ratas hembras Wistar-Han, adquiridas a Charles River Laboratories, durante una semana antes de su utilización y alcanzan un peso corporal aproximado de 101-130 g. Se administra el compuesto de ensayo a las ratas (N = 8 por compuesto) por vía oral 30 min antes de la exposición intraperitoneal a 0,5 μg de TNF-α recombinante de rata (Biosource). Se recoge sangre por cardiocentesis 90 min después de la inyección del TNF-α.

10

Se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipiente BD) y se congela a -80°C hasta el análisis. Se determinan los niveles de IL-6 utilizando un kit de ensayo ELISA IL-6 específico de las ratas (Biosource). Se determinan el porcentaje de inhibición y los valores de la ED₅₀ (calculados como dosis de compuesto que provoca una reducción del 50 % en la producción del TNF-α con respecto al valor de control). Los resultados se recogen en la siguiente tabla 3.

15

Tabla 3: Inhibición de la producción de la IL-6

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Inhibición de la IL-6 (%)
18	3	53
30	30	46

Ejemplo 37

Ensayo de producción de IL-6 inducida por TNFα “in vivo” en ratas

20

Se dejan aclimatar las ratas hembras Wistar-Han, adquiridas a Charles River Laboratories, durante una semana antes de su utilización y alcanzan un peso corporal aproximado de 114-132 g. Se administra el compuesto 18 a las ratas (N = 8 por dosis) por inyección subcutánea 30 min antes de la exposición intraperitoneal a 0,5 μg de TNF-α recombinante de rata (Biosource). Se recoge sangre por cardiocentesis 90 min después de la inyección del TNF-α.

25

Se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipiente BD) y se congela a -80°C hasta el análisis. Se determinan los niveles de IL-6 utilizando un kit de ensayo ELISA IL-6 específico de las ratas (Biosource). Se determinan el porcentaje de inhibición y los valores de la ED₅₀ (calculados como dosis de compuesto que provoca una reducción del 50 % en la producción del TNF-α con respecto al valor de control). Los resultados se recogen en la siguiente tabla 4.

30

Tabla 4: Inhibición de la producción de la IL-6

dosis (mg/kg)	inhibición de la IL-6 (%)	p frente al vehículo
0,03	NS	NS
0,1	NS	NS
0,3	30,01	0,01
1,0	47,83	0,002
3,0	54,85	0,0003
10	71,15	0,0002

Ejemplo 38

Artritis de roedores inducida con colágeno

- 5 Se aclimatan durante una semana las ratas hembras Lewis, adquiridas a los Harlan Laboratories, de 7-8 semanas de edad, antes de su utilización, que alcanzan un peso corporal aproximado de 120-140 g. En el día 0 del estudio se introduce por vía intradérmica (i.d.) en diversos puntos del lomo de los animales una emulsión de 100 µg de colágeno bovino de tipo II (Chondrex) en el adyuvante incompleto de Freund (IFA; un total de 0,1 ml en 2-3 sitios). La inducción de la artritis se observa en general al cabo de 12-14 días después de la inyección; se practica además una inyección de refuerzo de 100 µg de colágeno/IFA al cabo de 7-10 (i.d., hasta 0,1 ml en total) en la base de la cola o en un sitio alternativo del lomo para sincronizar la inducción de la enfermedad. La dosificación del compuesto puede ser profiláctica (iniciada en el momento de la inyección de refuerzo o 1-2 días antes) o terapéutica (empezando en el momento de la inyección de refuerzo y coincidiendo con los grados iniciales de la enfermedad 1-2 –véase la puntuación clínica siguiente). Se evalúan el desarrollo y la progresión de la enfermedad en los animales durante los 21 días siguientes.

Se evalúan las ratas con arreglo a un sistema de puntuación (descrito a continuación), mediciones del volumen de las garras empleando un pletismómetro para cada garra o midiendo la garra o el grosor de la articulación con un calibre. Las mediciones de línea base se realizan el día 0 y se vuelven a iniciar cuando aparecen los primeros síntomas o el hinchamiento hasta tres veces por semana hasta terminar el ensayo. La puntuación de cada garra se realiza del modo siguiente:

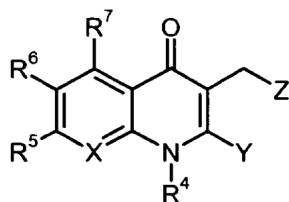
- 1 = hinchamiento y/o rojez de la garra o un dedo.
 2 = hinchamiento de dos o más articulaciones.
 3 = gran hinchamiento de la garra, que implica a más de dos articulaciones
 4 = artritis severa de la totalidad de la garra y de los dedos.

Se evalúa el índice artrítico de cada rata por adición de las cuatro puntuaciones de las garras individuales, que arroja una puntuación máxima de 16. Con el fin de realizar series de mediciones del inicio y de la progresión de la enfermedad se determina también el volumen de las garras traseras con el pletismómetro.

Al finalizar el estudio se recolectan las garras traseras (y otros tejidos) para fines de determinación del peso, histología, análisis celular y/o molecular. Se extrae además sangre mediante cardiocentesis, se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipientes BD) y se congela a -80°C hasta el momento del análisis. Se determinan los niveles inflamatorios de la citocina (p.ej., TNF-α, IL-1 y IL-6) del plasma y del tejido de la articulación homogeneizado empleando kits de ensayo ELISA específicos de las ratas (R&D). Se determina el nivel de protección de la enfermedad o de inhibición en forma de conjunto de cambios en las puntuaciones clínicas, volúmenes de las garras e histopatología por comparación con los valores obtenidos en los animales de control.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde

- 5 X es CR¹¹ o N;
 Y es -C(O)R³, heteroarilo de 5-miembros o heterociclilo de 5 miembros;
 Z es fenilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, y está sustituido con R¹ y R²;
 R¹ y R² son cada uno, independientemente, H, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, o
 -Y¹-Y²-Y³-R⁸, o R¹ y R² juntos forman -O-CH₂)_nO- en donde n es 1 o 2;
- 10 Y¹ es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -S-, -SO₂- o un enlace;
 Y² es cicloalquileo, heterocicloalquileo, alquileo C₁-C₆ o un enlace;
 Y³ es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -SO₂- o un enlace;
 R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -NR⁹R¹⁰, en la que cuando R⁸ es distinto
 de H, entonces está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, CF₃, u -OH;
- 15 R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son H o alquilo C₁-C₆;
 R³ es OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)-alcoxi C₁-C₆, o -NR⁹R¹⁰;
 R⁴ es alquilo C₁-C₆, fenilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, y está opcionalmente
 sustituido por alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halógeno, nitro, amino, ciano, o halo-alquilo C₁-C₆;
- 20 R⁵ y R⁶ son cada uno, con independencia entre sí, H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, -CF₃, alcoxi C₁-C₆, -OCHF₂, -
 NO₂ o -NR⁹R¹⁰;
 R⁷ es H, F, Cl, metilo u OH;
 R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo inferior o fenilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -C(O)R³ y R³ es metoxi.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁷ es H.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Z es fenilo y R² es H.
- 30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁶ es H.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁵ se elige del grupo constituido por H, F, Cl, Me y CF₃.
- 35 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que X es CH o N.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ es -Y¹-Y²-Y³-R⁸ e Y¹ es SO₂.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1,
 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el
 tratamiento de un trastorno mediado por JNK, por ejemplo artritis reumatoide.
- 45 11. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I para el tratamiento de un trastorno mediado por
 JNK, por ejemplo artritis reumatoide.