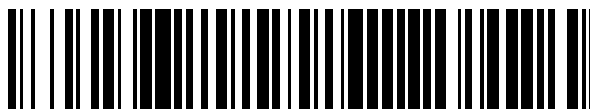


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 247**

51 Int. Cl.:

C07D 498/06 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2007 E 11168806 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2383271**

54 Título: **Aminoquinolonas como inhibidores de GSK-3**

30 Prioridad:

13.03.2006 US 781628 P

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

30.10.2013

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**COCIORVA, OANA;
LI, BEI;
SZARDENINGS, ANNA KATRIN;
FUKUDA, YASUMICHI;
NOMURA, MASAHIRO;
SETO, SHIGEKI;
YUMOTO, KAZUHIRO;
OKADA, KYOKO y
NAKAMURA, AYAKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aminoquinolonas como inhibidores de GSK-3

Se proporcionan compuestos, composiciones y sus usos para tratar enfermedades mediadas por GSK-3. Los compuestos que se proporcionan en la presente son aminoquinolonas que son inhibidores de GSK-3.

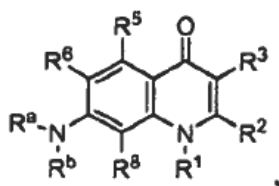
- 5 La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) es una serina / treonina proteína quinasa compuesta por dos isoformas α y β que son codificadas por genes distintos [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); y Kim y Kimmel, *Curr. Opin. Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. Se ha vinculado la GSK-3 con varias enfermedades, incluida la diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC tales como trastornos maniaco depresivos y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia de cardiomiocitos [ver, por ejemplo, los documentos WO 99/65897; WO 00/38675 y Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden ser causadas por el funcionamiento anormal de ciertas vías de señalización celular en las cuales participa la GSK-3 o pueden resultar en dicho funcionamiento anormal.

15 Se ha encontrado que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de varias proteínas reguladoras. Estas incluyen la glucógeno sintasa, que es la enzima que limita la velocidad necesaria para la síntesis del glucógeno, la proteína Tay asociada a los microtúbulos, el factor de transcripción genética β -catenina, el factor de iniciación de traducción eIF-2B, al igual que la ATP citrato liasa, axina, factor-1 de choque de calor, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB y CEPB α . Estos objetivos diversos se vinculan con la GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular.

20 Se han reportado recientemente inhibidores de molécula pequeña de GSK-3 [documentos WO 99/65897 (Chiron) y WO 00/38675 (SmithKline Beecham)]. Sin embargo, continúa siendo necesario encontrar agentes terapéuticos más efectivos para tratar las enfermedades mediadas por GSK-3.

Se proporcionan en la presente compuestos que son inhibidores de GSK-3, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y usos de los mismos. Los compuestos son aminoquinolonas y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos proporcionados en la presente tienen la Fórmula la:

25



30 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables se seleccionan de forma tal que los compuestos resultantes exhiban actividad como inhibidores de GSK-3.

35 Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula la y un portador farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan los usos para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades mediadas por GSK-3 mediante la administración de los compuestos y composiciones que se proporcionan en la presente.

40 En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente usos de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para inhibir una acción de GSK-3 mediante la administración de los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente. En otras realizaciones, se proporcionan en la presente usos de un compuesto de Fórmula la para fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o afecciones incluidas, a modo no taxativo, afecciones asociadas con diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas incluidas demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo de Guam-demencia, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas tales como accidente cerebrovascular agudo, epilepsia, trastornos del humor tales como depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer pancreático, cáncer de ovarios y osteoporosis mediante la administración de los compuestos y las composiciones que se proporcionan en la presente.

50 La Figura 1 muestra cómo bajaron los niveles de glucosa en la sangre para ratones db/db para compuestos ejemplares en comparación con un compuesto de referencia CHIR99021.

A. Definiciones

A menos que se definan de otra forma, todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente conocido por el experto en la técnica. En caso de existir varias definiciones para un término en la presente, prevalecerán las indicadas en esta sección, a menos que se indique de otra forma.

- 5 Las formas singulares, "uno", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se utiliza en la presente, un "sujeto" es un animal, normalmente un mamífero, incluido un humano, tal como un paciente.

- 10 Las expresiones "enfermedad mediada por GSK-3" o "afección mediada por GSK-3", tal como se utilizan en la presente, significan cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el cual se sabe que participa la GSK-3. Dichas enfermedades o afecciones incluyen, a modo no taxativo, diabetes, afecciones asociadas con la diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas incluidas demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo de Guam-demencia, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas tales como accidente cerebrovascular agudo, epilepsia, trastornos del humor tales como depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer pancreático, cáncer de ovarios y osteoporosis.

- 20 Tal como se utiliza en la presente, actividad biológica se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o a las respuestas fisiológicas tras la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. La actividad biológica, por lo tanto, comprende efectos terapéuticos y comportamiento farmacocinético de dichos compuestos, composiciones y mezclas. Las actividades biológicas pueden observarse en sistemas *in vitro* diseñados para evaluar dichas actividades.

- 25 Tal como se utiliza en la presente, derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, éteres enólicos, ésteres enólicos, acetales, cetales, orto ésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Dichos derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o humanos sin efectos tóxicos importantes y son farmacéuticamente activos o profármacos. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales de aminas, tales como, a modo no taxativo, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, *N*-metilglucamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, 1-*para*-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como, a modo no taxativo, litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, a modo no taxativo, bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como, a modo no taxativo, zinc; y sales inorgánicas, tales como, a modo no taxativo, hidrogenofosfato de sodio y fosfato bisódico; y también incluyen, a modo no taxativo, sales de ácidos minerales, tales como, a modo no taxativo, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, a modo no taxativo, acetatos, lactatos, maleatos, tartratos, citratos, ascorbates, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y ésteres de cicloalquilo de grupos ácidos, incluidos, a modo no taxativo, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los éteres enólicos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, derivados de la fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los ésteres enólicos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, derivados de la fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o de agua, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o una a aproximadamente 2, 3 o 4 moléculas de disolvente o agua.

- 50 Tal como se utiliza en la presente, tratamiento significa cualquier manera en la cual uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno se mejoran o de otro modo se alteran de manera beneficiosa. El tratamiento también comprende cualquier uso farmacéutico de las composiciones en la presente, tal como el uso para tratar diabetes.

- 55 Tal como se utiliza en la presente, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier reducción, ya sea permanente o temporal, de larga duración o transitoria que puede atribuirse a la administración de la composición o se asocia con la misma.

Tal como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra forma, los términos "manejar" y "manejo" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificados en un paciente que ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o extender el tiempo que un paciente que ha sufrido de la enfermedad o trastorno

permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en la que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, la CI_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba que alcanza un 50% de inhibición de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, la CE_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis a 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

- 10 Tal como se utiliza en la presente, la expresión inhibidor de GSK3 se refiere a un compuesto que exhibe una CI_{50} con respecto a GSK3 de no más de aproximadamente 100 μM , y en una realización, no más de aproximadamente 50 μM , tal como se mide en el ensayo libre de células para la actividad inhibitoria de GSK3 descrita en general más adelante en la presente. En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente exhiben una CI_{50} con respecto a GSK3 de no más de aproximadamente 10 μM , en una realización, no más de aproximadamente 5 μM o no más de 1 μM , tal como se mide en el ensayo de quinasa GSK3 libre de células.

- 15 Tal como se utiliza en la presente, el término selectivo se refiere a una potencia relativamente mayor para inhibición contra GSK3, en comparación con al menos una de otro tipo de quinasa, tal como quinasa CDK5. En ciertas realizaciones, los compuestos inhibidores de GSK3 que se proporcionan en la presente son selectivos con respecto a GSK3, en comparación con al menos dos de otros tipos de quinasas, tales como quinasa CDK5 y CDK2. Los ensayos de actividad de quinasa para quinasas que no sean GSK3 se describen en la presente y se conocen en general. Ver, por ejemplo, Havlicek et. al., *J. Med. Chem.*, 40: 408-12 (1997). Un inhibidor que es selectivo para GSK3 exhibe una selectividad de GSK3 de más de aproximadamente 1 vez, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o más de aproximadamente 100 veces con respecto a la inhibición de una quinasa que no sea GSK3. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "otra quinasa" se refiere a una quinasa que no sea GSK3. Dichas selectividades generalmente se miden en ensayos libres de células.

- 25 Tal como se utiliza en la presente, básicamente libre de actividad antibacteriana o que tiene actividad antibacteriana muy baja significa que la actividad antibacteriana medida como una concentración inhibitoria mínima (CIM) para un compuesto de prueba es mayor que aproximadamente 0,5 μM , 1 μM , 5 μM , 10 μM , 50 μM , 75 μM , 100 μM , 150 μM , 200 μM o 250 μM . En algunas realizaciones, la CIM se determina con respecto a la inhibición del crecimiento de *E. Coli* y/o *S. aureus*.

- 30 Tal como se utiliza en la presente, una concentración inhibitoria mínima (CIM) para un ensayo de crecimiento bacteriano es el nivel más bajo de un compuesto necesario para causar una inhibición del crecimiento bacteriano en el medio de cultivo. En ciertas realizaciones, la actividad antibacteriana de los compuestos en la presente es medida como CIM.

- 35 Se debe comprender que los compuestos proporcionados en la presente pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de las mismas. Por consiguiente, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden ser enantioméricamente puros o pueden ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. Por lo tanto, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

- 40 Tal como se usa en la presente, "básicamente puro" significa suficientemente homogéneo para parecer libre de impurezas fácilmente detectables según se determina mediante métodos de análisis estándar, tales como cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), resonancia magnética nuclear (NMR) y espectrometría de masas (MS), usados por los expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro de modo que la purificación adicional no altere en forma detectable las propiedades químicas y físicas, tales como las actividades biológicas y enzimáticas, de la sustancia. Los métodos de purificación de los compuestos para producir compuestos básicamente puros químicamente son conocidos para los expertos en la técnica. Un compuesto básicamente puro químicamente puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En tales instancias, la purificación adicional puede aumentar la actividad específica del compuesto. La presente divulgación incluye todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. De manera similar, todas las formas tautoméricas también deben estar incluidas.

- 55 Tal como se utiliza en la presente, la nomenclatura alquilo, alcoxi, carbonilo, etc., se utiliza como lo comprenden generalmente los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente, las cadenas de carbono de alquilo, alquenilo y alquinilo, si no se especifica, contienen de 1 a 20 carbonos, 1 a 16 carbonos o 1 a 6 carbonos y son rectas o ramificadas. En ciertas realizaciones, las cadenas de carbono de alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 6 carbonos. Las cadenas de carbono de

alquenilo de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 enlaces dobles, y las cadenas de carbono de alquenilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 5 enlaces dobles. Las cadenas de carbono de alquenilo de 2 a 6 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 2 enlaces dobles. Las cadenas de carbono de alquinilo de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 enlaces triples, y las cadenas de carbono de alquinilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 5 enlaces triples. Las cadenas de carbono de alquinilo de 2 a 6 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen 1 a 2 enlaces triples. Grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ejemplares en la presente incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, isohexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Tal como se utiliza en la presente, alquilo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior se refieren a cadenas de carbono que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos.

Tal como se utiliza en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular mono o multicíclico saturado, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenilo y cicloalquinilo se refieren a sistemas de anillo mono o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un enlace doble y al menos un enlace triple. Grupos cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden, en ciertas realizaciones, contener 3 a 10 átomos de carbono, con grupos cicloalquenilo, en realizaciones adicionales, que contienen 4 a 7 átomos de carbono y grupos cicloalquinilo, en realizaciones adicionales, que contienen 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo de los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden estar compuestos por un anillo o dos o más anillos que pueden estar unidos de manera fusionada, con puente o espiro-conectados.

Tal como se utilizan en la presente, "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido" y "cicloalquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, respectivamente, que son sustituidos por uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones, una a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se define en la presente, generalmente seleccionados de Q^0 o Q^1 .

Tal como se utiliza en la presente, "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Grupos arilo incluyen, a modo no taxativo, grupos tales como fluorenilo, fluorenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en una realización 1 a 5, de los átomos en el sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluidos, a modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede fusionarse opcionalmente con un anillo de benceno. Grupos heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, furilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Tal como se utiliza en la presente, un grupo "heteroarilio" es un grupo heteroarilo que está positivamente cargado con uno o más de los heteroátomos.

Tal como se utiliza en la presente, "heterociclilo" se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico, en una realización, de aproximadamente 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una realización adicional, de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas realizaciones, 1 a 3, de los átomos en el sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluidos, a modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones, donde el o los heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno es opcionalmente sustituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquinilalquilo, heterocicloalquilo, acilo, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo, alxocycarbonilo, alcoxycarbonilo, guanidino o el nitrógeno puede ser cuaternizado para formar un grupo amonio donde los sustituyentes se seleccionan como se indicó anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente, "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, que son sustituidos por uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones, uno a tres o cuatro sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se define en la presente, generalmente seleccionados de Q^0 o Q^1 .

Tal como se utiliza en la presente, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un arilo.

Tal como se utiliza en la presente, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un grupo heteroarilo.

Tal como se utiliza en la presente, "halo", "halógeno" o "haluro" se refieren a F, Cl, Br o I.

Tal como se utiliza en la presente, grupos pseudohaluros o pseudohalo son grupos que se comportan básicamente de manera similar a los haluros. Dichos compuestos pueden utilizarse del mismo modo y tratarse del mismo modo que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, a modo no taxativo, ciano, tiocianato, selenocianato, tiocianato, trifluorometoxi y azida.

Tal como se utiliza en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno. “Haroalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior en el que uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, a modo no taxativo, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, “heterociclilarilo fusionado” se refiere a heterociclilo y arilo fusionados. En una realización, heterociclilarilos fusionados son aquellos en donde el heterociclico contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo y el arilo del mismo es fenilo. Un heterociclilarilo fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo del sistema de anillo. Grupos heterociclilarilo fusionados incluyen 1,3-benzodioxolan-4-ilo, 1,3-benzodioxolan-5-ilo, 1,3-benzodioxolan-6-ilo, 1,3-benzodioxolan-7-ilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo y 7-indolinilo.

- 10 Tal como se utiliza en la presente, “arilheterociclilo fusionado” se refiere a arilo y heterociclilo fusionados. En una realización, arilheterociclilos fusionados son aquellos en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclilo contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. Un arilheterociclilo fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo del sistema de anillo. Grupos arilheterociclilo fusionados representativos incluyen 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo.

Tal como se utiliza en la presente, “haloalcoxi” se refiere a RO— en el cual R es un grupo haloalquilo.

Tal como se utiliza en la presente, “carboxi” se refiere a un radical divalente, —C(O)O—.

Tal como se utiliza en la presente, “aminocarbonilo” se refiere a —C(O)NH₂.

- 20 Tal como se utiliza en la presente, “alquilaminocarbonilo” se refiere a —C(O)NHR en el cual R es alquilo, incluido, alquilo inferior. Tal como se utiliza en la presente, “dialquilaminocarbonilo” se refiere a —C(O)NR'R en el cual R' y R son independientemente alquilo, incluido alquilo inferior; “carboxamida” se refiere a grupos de fórmula —NR'COR en el cual R' y R son independientemente alquilo, incluido, alquilo inferior.

- 25 Tal como se utiliza en la presente, “arilalquilaminocarbonilo” se refiere a —C(O)NRR' en el cual uno de R y R' es arilo, tal como fenilo, y el otro de R y R' es alquilo, incluido alquilo inferior.

Tal como se utiliza en la presente, “arilaminocarbonilo” se refiere a —C(O)NHR en el cual R es arilo, tal como fenilo.

Tal como se utiliza en la presente, “hidroxicarbonilo” se refiere a —COOH.

Tal como se utiliza en la presente, “alcoxycarbonilo” se refiere a —C(O)OR en el cual R es alquilo, incluido, alquilo inferior.

- 30 Tal como se utiliza en la presente, “ariloxicarbonilo” se refiere a —C(O)OR en el cual R es arilo, tal como fenilo.

Tal como se utiliza en la presente, “alcoxi” y “alquiltio” se refieren a RO— y RS—, en los que R es alquilo, incluido, alquilo inferior.

Tal como se utiliza en la presente, “ariloxi” y “ariltio” se refieren a RO— y RS—, en los que R es arilo, tal como fenilo.

- 35 Cuando la cantidad de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, “haloalquilo”), pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más de halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo C₁-C₃” puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres carbonos.

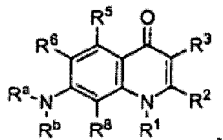
- 40 Tal como se utilizan en la presente, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otros compuestos son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso habitual, abreviaturas reconocidas o utilizadas por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (ver *Biochem.* 11:942-944).

B. Compuestos

- En la presente se proporcionan compuestos inhibidores de GSK3, composiciones que contienen los compuestos y usos de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente exhiben una CI₅₀ con respecto a GSK3 de no más de aproximadamente 20 μM, en una realización, no más de aproximadamente 10 μM, no más de aproximadamente 5 μM o más de 1 μM, tal como se mide en el ensayo de quinasa GSK3 libre de células. En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente exhiben actividad inhibitoria que es selectiva con respecto a GSK3 en comparación con al menos uno de otro tipo de quinasa. En ciertas realizaciones, los inhibidores de GSK3 que se proporcionan en la presente exhiben una selectividad para GSK3, en comparación con al menos otra quinasa, de al menos 1 vez, 2 veces, 5 veces, 10 veces o al menos aproximadamente 100 veces o al menos aproximadamente 1000 veces.

En ciertas realizaciones, los inhibidores de GSK3 que se proporcionan en la presente están básicamente libres de actividad antibacteriana o que tienen actividad antibacteriana muy baja. La actividad antibacteriana puede medirse a través de métodos conocidos en la técnica estimando una concentración inhibitoria mínima (CIM) para los compuestos de prueba. Una CIM es el nivel más bajo de un compuesto necesario para causar una inhibición del crecimiento bacteriano en un medio de cultivo. En ciertas realizaciones, la actividad antibacteriana de los compuestos en la presente, medida como una concentración inhibitoria mínima con respecto al crecimiento de *E. coli* y/o *S. aureus* es mayor que aproximadamente 0,5 μM , 1 μM , 5 μM , 10 μM , 50 μM , 75 μM , 100 μM , 150 μM , 200 μM o 250 μM . (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition: CLSI document M7-A4. CLSI, Wayne, Pa. (2003)).

Los compuestos proporcionados en la presente son de Fórmula Ia:



o derivados farmacéuticamente aceptables, en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente tienen la Fórmula Ia, en donde los sustituyentes son como se definen en las reivindicación 2.

En ciertas realizaciones, R y R^d se sustituyen opcionalmente por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de Q¹, en donde Q¹ es amino, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano o metilo.

En una realización, R² es hidrógeno o alquilo inferior. En una realización, R² es hidrógeno o metilo. En una realización, R² es hidrógeno.

En una realización, R³ es H o COOH. En una realización, R³ es H. En una realización, R³ es COOH.

En una realización, R⁵ es amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior. En una realización, R⁵ es amino insustituido. En una realización, R⁵ es SR^{5a}. En una realización, R⁵ es mercapto.

En una realización, R⁶ es halo. En una realización, R⁶ es Cl, Br o F. En una realización, R⁶ es F.

En una realización, R^a se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior. En una realización, R^a es hidrógeno.

En una realización, n es 0 a 4. En una realización, n es 2 o 3. En una realización, n es 1 o 2. En una realización, m es 1. En una realización, m es 0. En una realización, cuando m=1, entonces n=2. En una realización, cuando m=0, entonces n=3.

En una realización, R^b es $-(\text{CH}_2)_n(\text{NR}^c)_m\text{R}$. En una realización, R es arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$. En una realización, R^b es $-\text{OR}^d$.

En una realización, R^d es alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. En una realización, R^c es alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

En una realización, R^e es hidrógeno o alquilo.

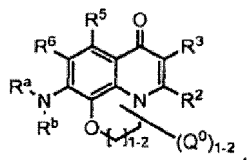
En una realización, R^b es heterociclilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, heteroarilcarbonilaminoalquilo, alquiloiloxycarbonilaminoalquilo, alcóxialquilo, en donde R^b puede sustituirse opcionalmente por alquilo inferior, amino, halo o pseudohalo. En una realización, R^b es heteroaralquilo, heterociclilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo, heteroarilaminoalquilo, cicloalquilcarboxiaminoalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, heteroarilcarbonilaminoalquilo, alquiloiloxycarbonilaminoalquilo, en donde R^b puede sustituirse opcionalmente por 1-4 grupos seleccionados de alquilo, haloalquilo, amino, halo, oxo, alcóxi, carboxi y ciano.

En una realización, R^b se selecciona de fenetilo, 4-aminofenetilo, 4-piridinilo, 4-clorofenetilo, 4-fluorofenetilo, fenilpropilo, piridin-2-ilaminoetilo, 4-clorobenzilo, 4-aminofenetilo, indol-3-iletilo, pirimidin-2-ilamino, 4-hidroxifenetilo, isopropiloxipropilo, 2,4-diclorofenetilo, 2,4-difluorofenetilo, fenilbutilo, tert-butiloxycarbonilamino, imidazolilo, isopropiloxipropilo, 4-fluorofenilcarbonilaminoetilo, piridin-2-ilaminoetilo, 5-cianopiridin-2-ilaminoetilo, piridin-2-ilaminocarboniletilo, piridin-4-ilaminocarboniletilo, naftilaminoetilo, fenoxietilo, 1-H-imidazol-1-iletilo, 1,2,4-triazol-1-iletilo, imidazol-1-ilpropilo y bencimidazol-1-iletilo.

En ciertas realizaciones, R¹ y R⁸ junto con los átomos en los cuales están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o insustituido de 5 o 6 miembros que contiene 2 heteroátomos. En ciertas realizaciones, R¹ y R⁸

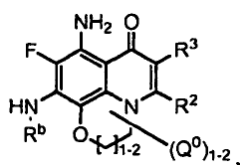
junto con los átomos en los cuales están sustituidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



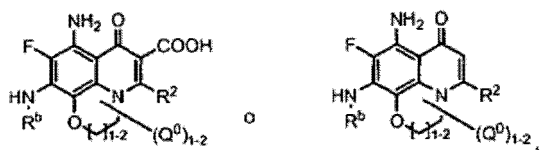
- 5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en cualquier otra parte en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



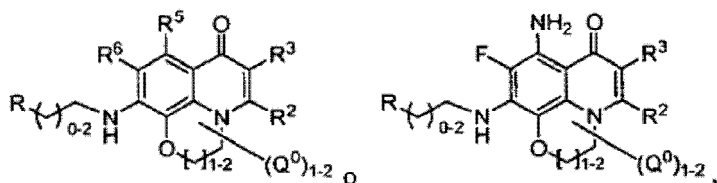
- 10 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



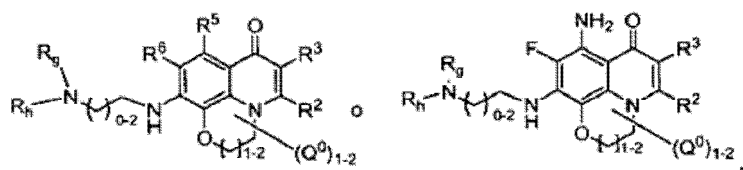
- 15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en cualquier otra parte en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



- 20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



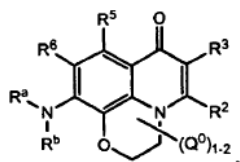
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 25 R_g y R_h se seleccionan de la siguiente forma:

i) R_g es hidrógeno o alquilo inferior y R_h es arilo o heteroarilo; o

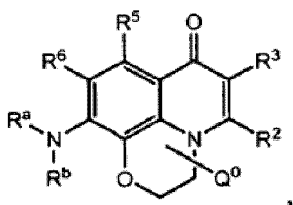
ii) R_9 y R_n junto con el átomo de nitrógeno en el cual están sustituidos forman un anillo heteroaromático o heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes cuando están presentes son 1-4 grupos seleccionados de alquilo, arilo, alcoxi, oxo, haloalquilo y halo; y las otras variables son tal como se describen en cualquier otra parte en la presente.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



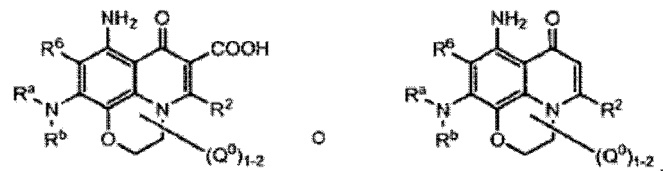
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



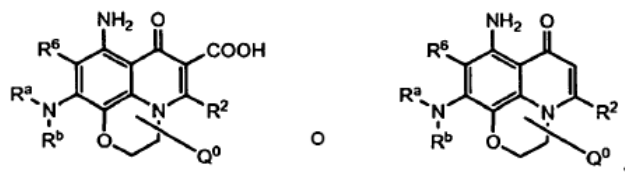
10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en cualquier otra parte en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



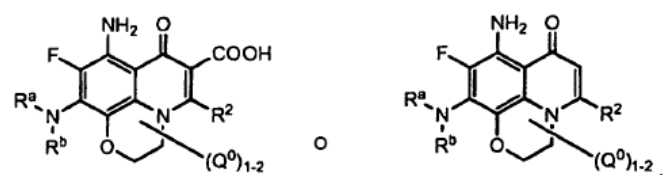
15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en cualquier otra parte en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



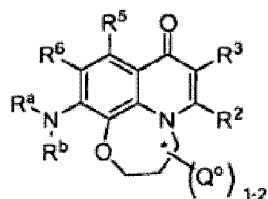
20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



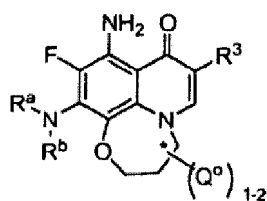
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



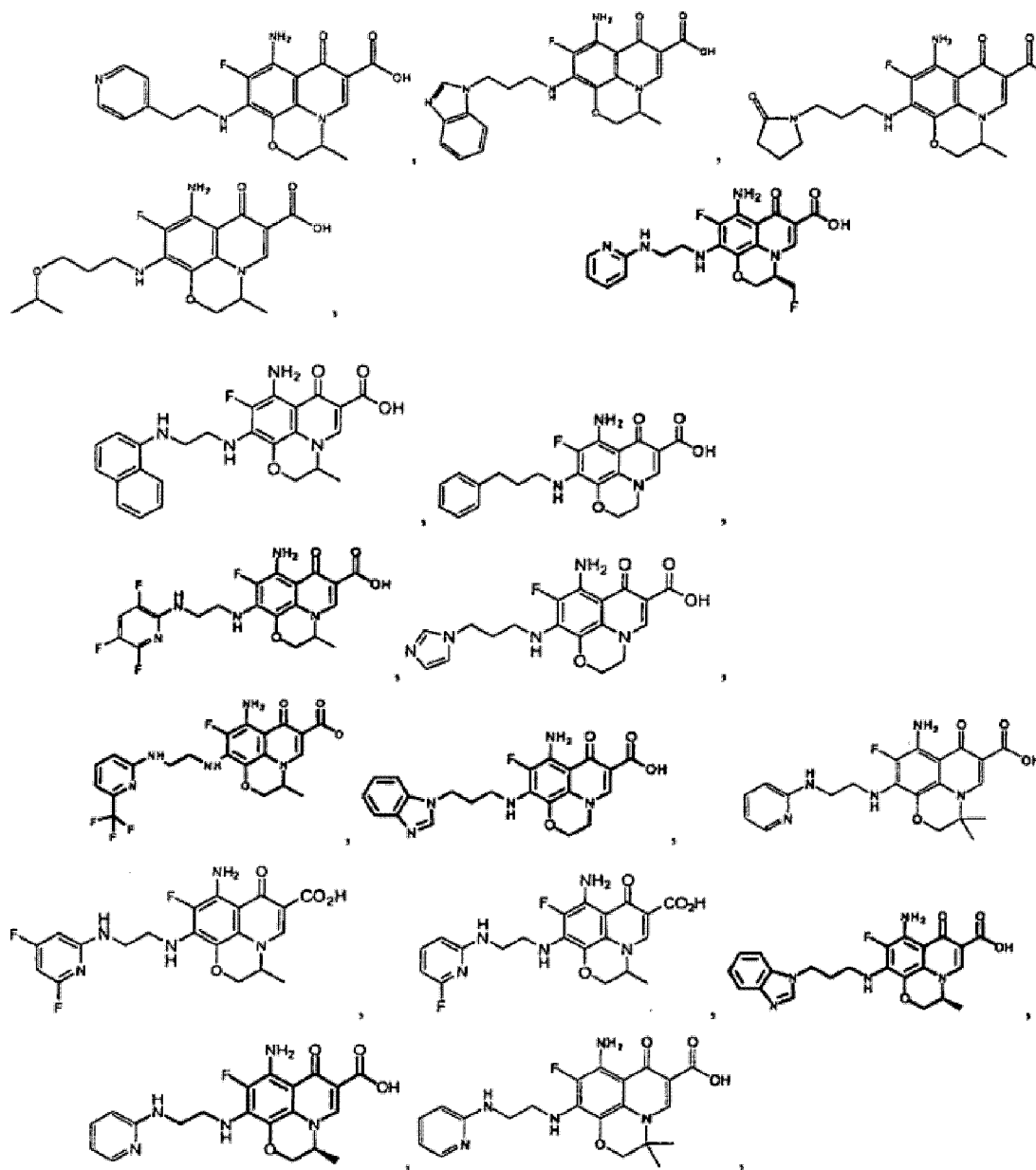
- 5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

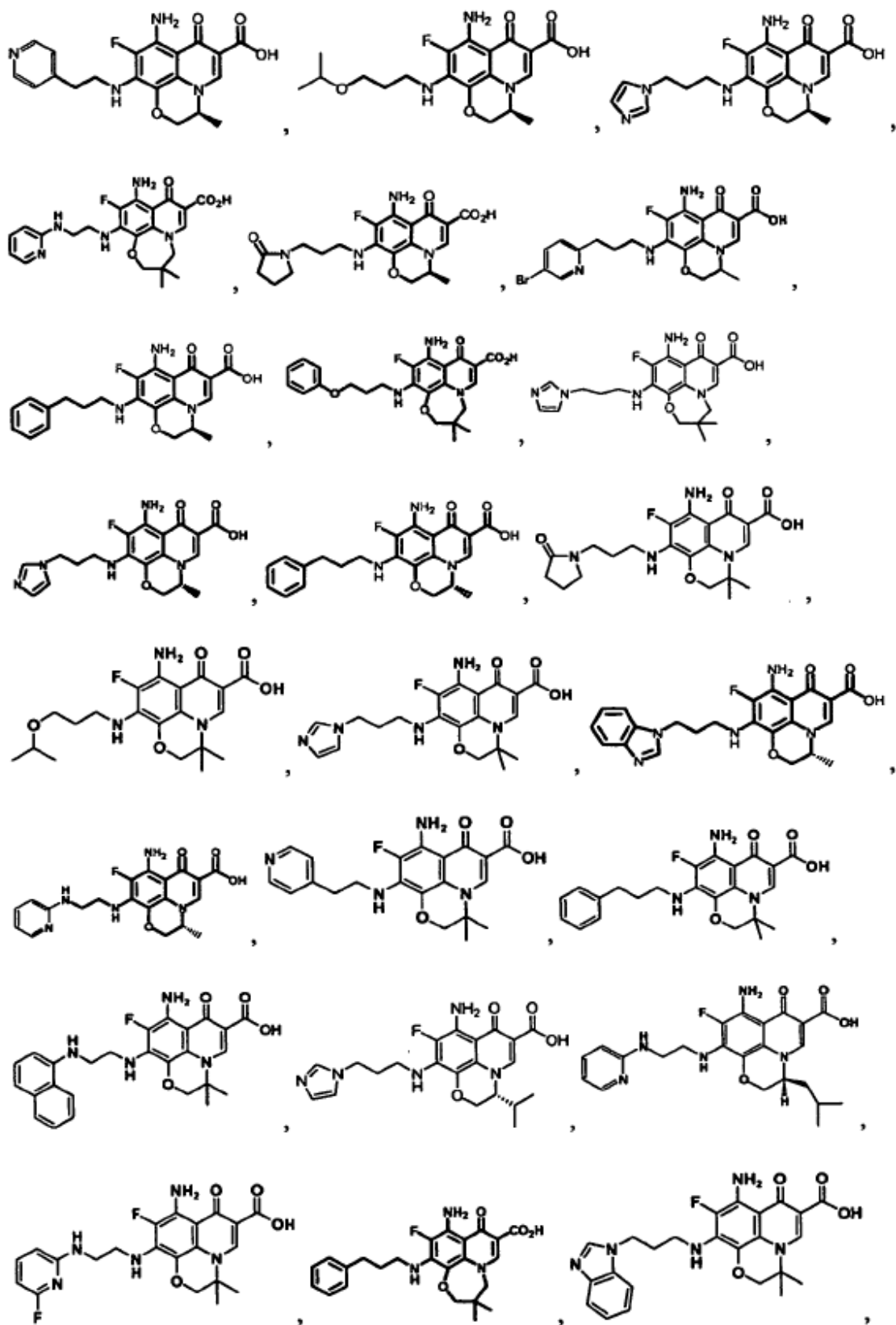
En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:

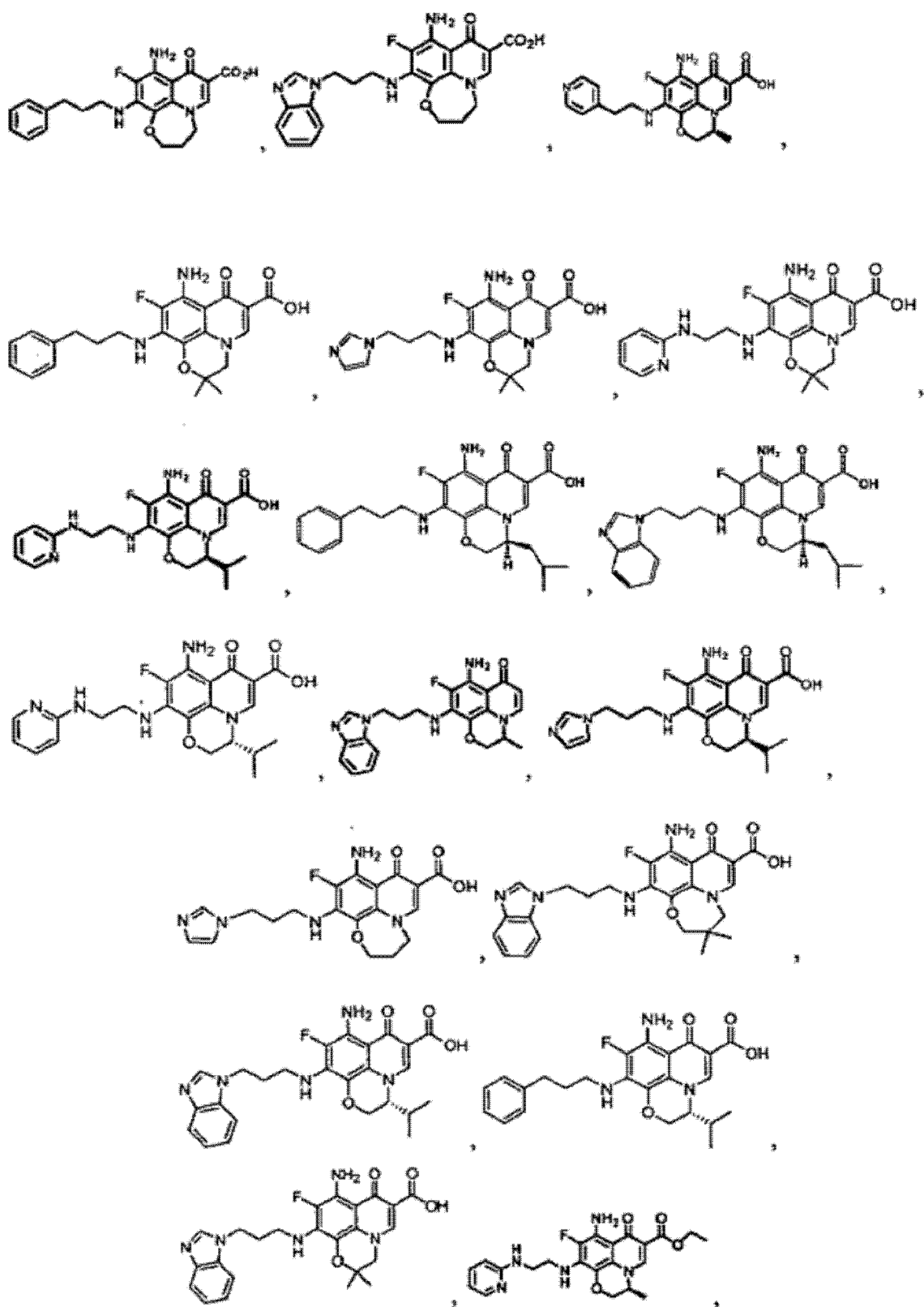


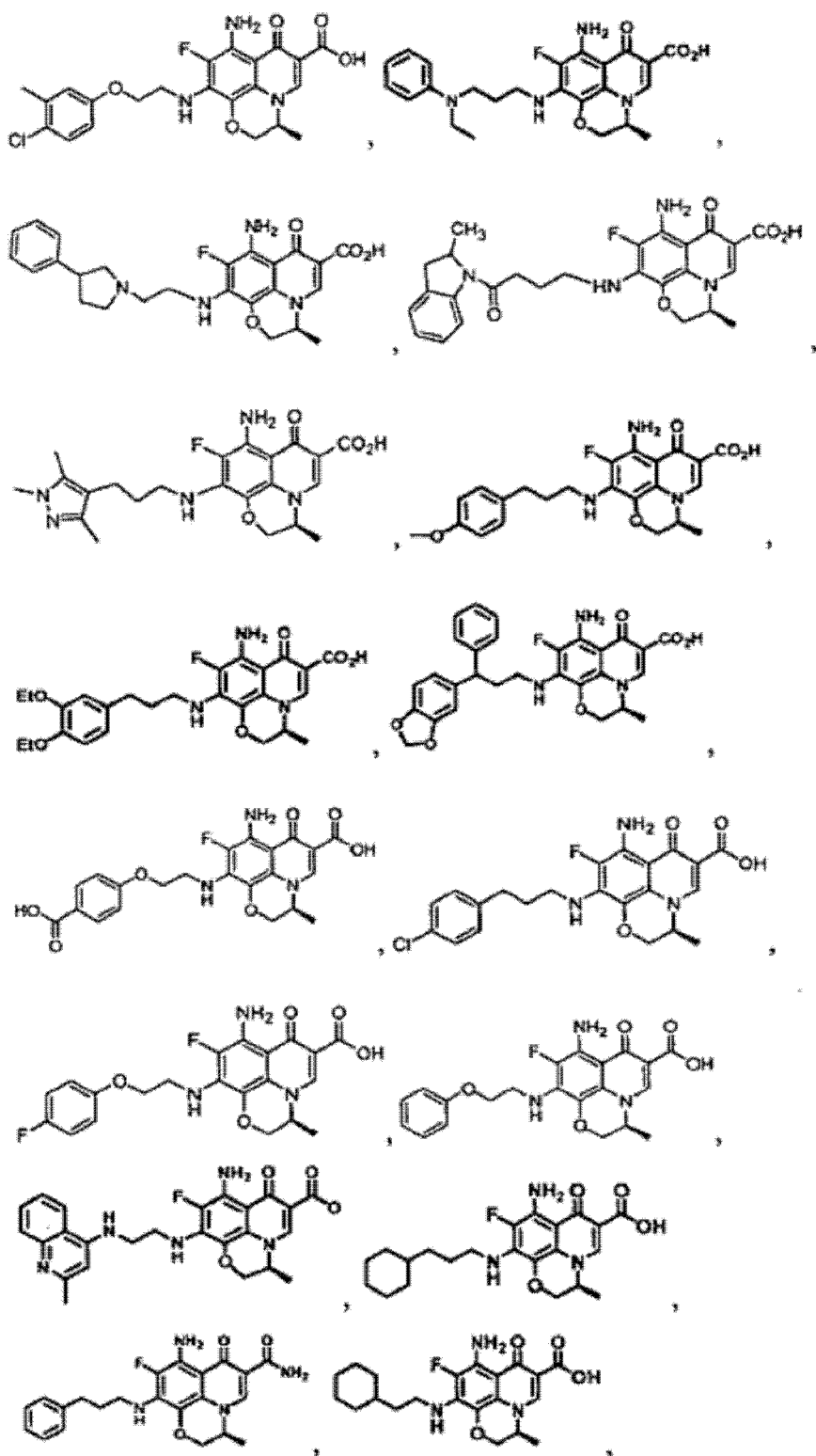
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describen en otras partes de la presente.

- 10 En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de:











Compuestos ejemplares se proporcionan en las Tablas 1 y 2 (*indica Ejemplos de Referencia). Para los compuestos en las Tablas 1 y 2, la CI_{50} (μM) para la enzima GSK3 β en un ensayo libre de células se proporciona de la siguiente forma:

5 A <0,1 μM , B=0,1 a 0,5 μM , C>0,5 a 1,0 μM , D>1,0 μM , ND= No disponible

La actividad antibacteriana para *E. coli*, ATCC8739 y *S. aureus* Smith expresada como MIC (μM) se proporciona de la siguiente forma:

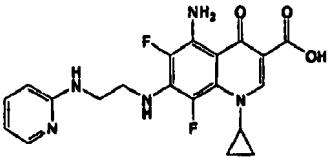
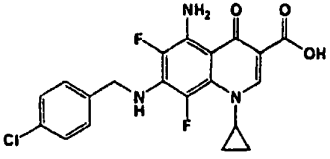
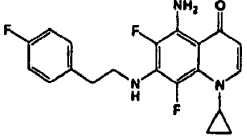
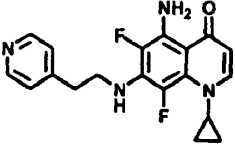
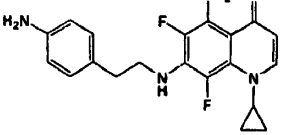
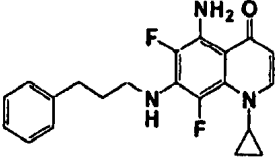
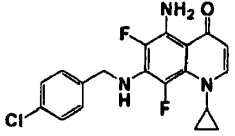
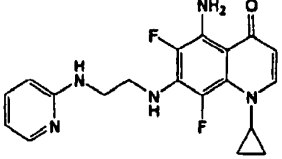
A<0,5 μM , B=0,5 a 10 μM , C>10 a 50 μM y D>50 μM , ND= No disponible

10 Los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral in vivo (Ejemplo 39), expresada como % de disminución, se presentan de la siguiente forma:

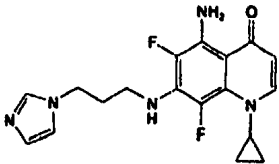
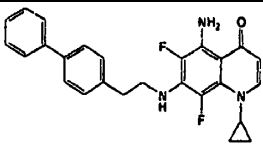
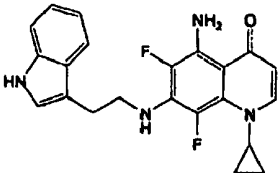
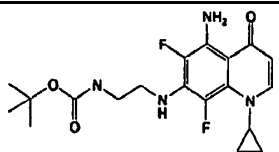
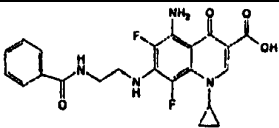
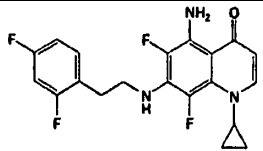
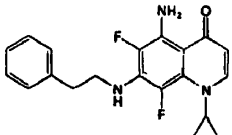
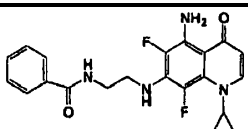
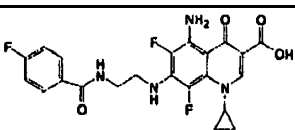
A<5%, B=5 a 10%, C>10-20%, D>20% y ND=No disponible

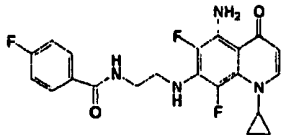
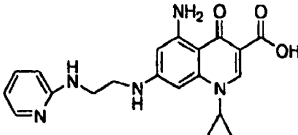
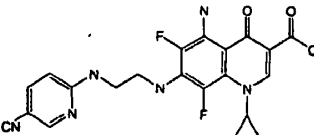
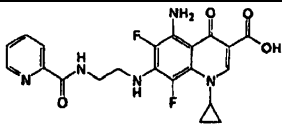
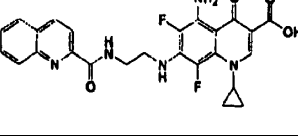
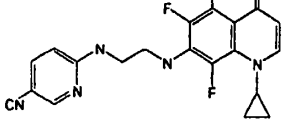
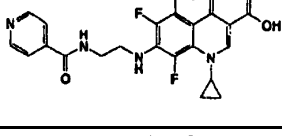
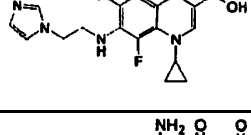
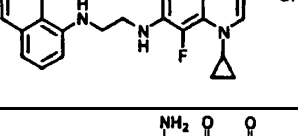
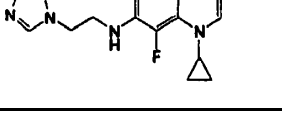
Tabla 1

Comp. No	Estructura	CI_{50} de GSK3 β [μM]	CIM antibacteriana (μM)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
1 *		B	B	A	ND
2 *		C	ND	ND	ND
3 *		B	B	A	ND
4 *		B	ND	ND	ND
5 *		B	B	A	ND
6 *		A	C	B	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
7 *		B	B	B	ND
8 *		C	ND	ND	ND
9 *		C	ND	ND	ND
10 *		C	C	C	ND
11 *		B	D	D	ND
12 *		C	D	C	ND
13 *		B	C	C	ND
14 *		D	ND	ND	ND
15 *		B	D	D	ND

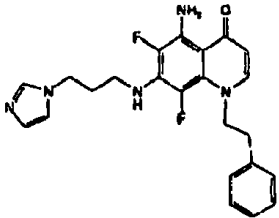
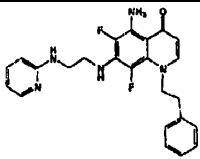
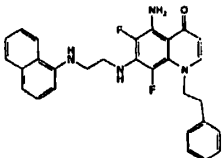
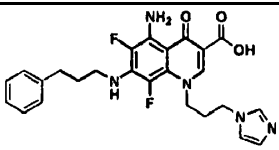
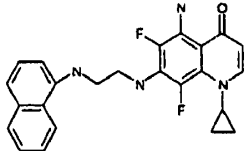
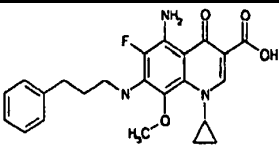
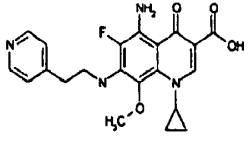
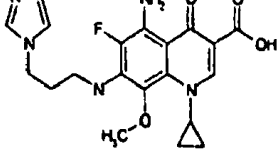
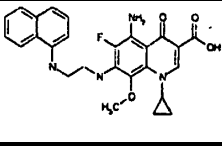
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
16 *		C	B	A	ND
17 *		B	B	B	ND
18 *		C	ND	ND	ND
19 *		B	B	B	ND
20 *		B	C	B	ND
21 *		C	B	B	ND
22 *		D	ND	ND	ND
23 *		A	B	B	ND
24 *		D	ND	ND	ND
25 *		D	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
26 *		B	D	D	ND
27 *		D	ND	ND	ND
28 *		B	D	D	ND
29 *		B	D	D	ND
30 *		C	ND	ND	ND
31 *		D	ND	ND	ND
32 *		C	ND	ND	ND
33 *		C	ND	ND	ND
34 *		B	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
35 *		B	ND	ND	ND
36 *		D	ND	ND	ND
37 *		B	ND	ND	ND
38 *		C	ND	ND	ND
39 *		C	ND	ND	ND
40 *		B	ND	ND	ND
41 *		C	ND	ND	ND
42 *		D	ND	ND	ND
43 *		A	B	B	ND
44 *		D	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
45 *		D	ND	ND	ND
46 *		A	C	C	ND
47 *		A	C	C	ND
48 *		A	D	D	ND
49 *		B	C	C	ND
50 *		C	B	B	ND
51 *		B	C	C	ND
52 *		A	C	C	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
53 *		B	C	C	ND
54 *		A	D	D	ND
55 *		A	C	C	ND
56 *		A	C	C	ND
57 *		C	C	C	ND
58 *		B	C	C	ND
59 *		B	D	D	ND
60 *		C	C	C	ND
61 *		B	D	D	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
62 *		B	D	D	B
63 *		B	C	C	ND
64 *		B	C	C	ND
65 *		B	C	C	ND
66 *		A	C	c	ND
67 *		A	C	B	ND
68 *		C	C	B	ND
69 *		A	C	B	ND
70 *		A	D	B	A

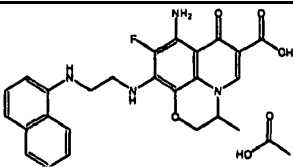
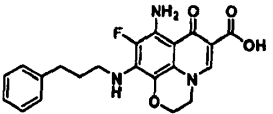
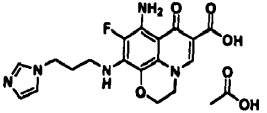
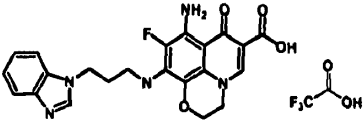
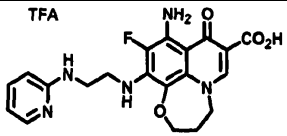
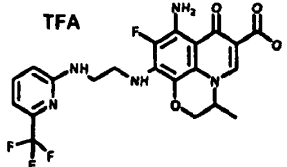
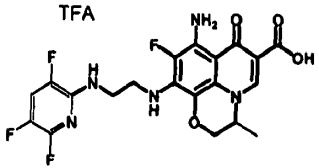
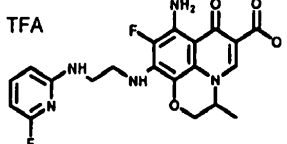
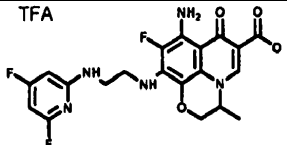
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
71 *		B	B	B	C
72 *		A	C	C	ND
73 *		A	D	D	ND
74 *		A	D	D	ND
75 *		B	D	D	ND
76 *		A	D	D	ND
77 *		D	C	B	ND
78 *		C	D	D	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
79 *		B	C	C	ND
80 *		D	D	C	ND
81		A	C	B	ND
82 *		D	C	C	ND
83 *		A	C	B	ND
84 *		B	C	B	ND
85 *		D	B	A	ND
86 *		D	ND	ND	ND
87 *		ND	ND	ND	ND
88 *		B	ND	ND	ND

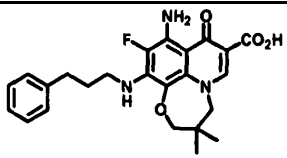
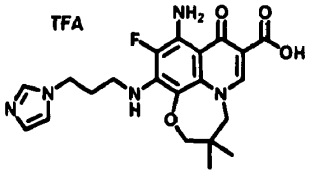
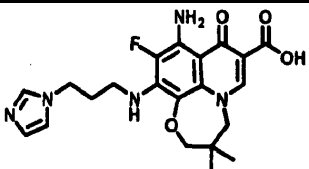
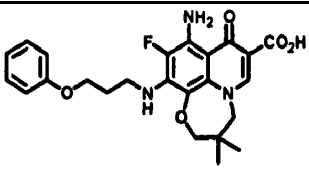
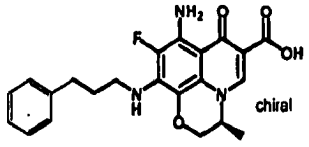
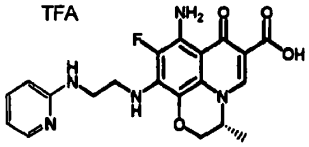
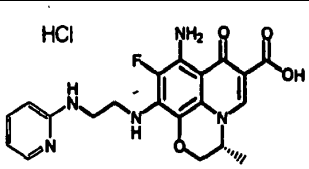
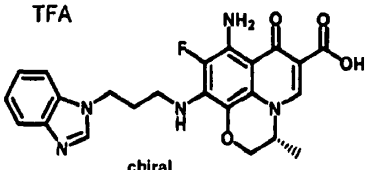
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
89		A	ND	ND	ND
90		A	B	B	ND

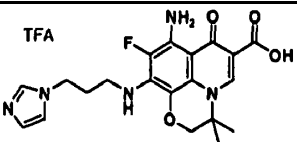
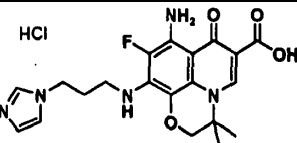
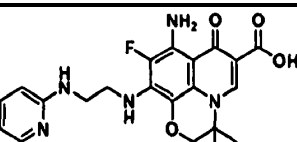
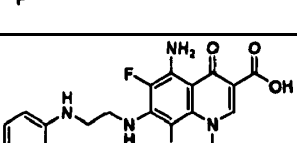
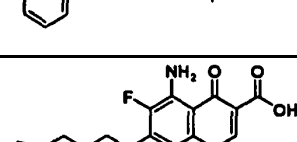
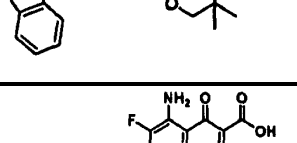
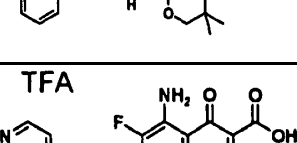
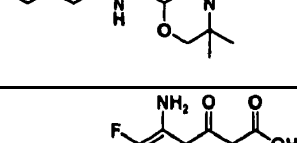
Tabla 2

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
1 *		B	ND	C	C
2 *		B	ND	D	D
3		B	ND	B	B
4		B	ND	D	B
5		A	ND	D	B
6		A	ND	C	B

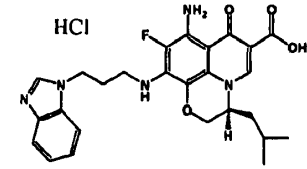
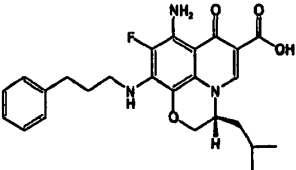
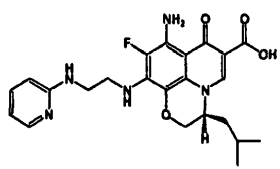
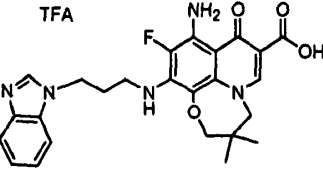
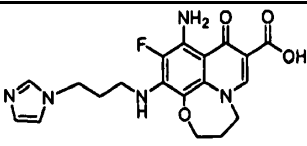
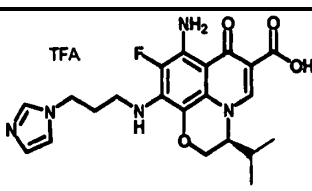
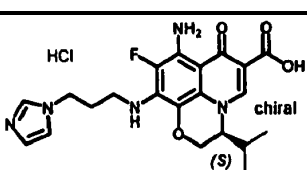
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
7		A	ND	ND	ND
8		D	ND	C	C
9		C	ND	C	D
10		C	ND	ND	ND
11		D	ND	ND	ND
12		A	ND	C	B
13		A	ND	C	B
14		A	ND	C	B
15		A	ND	B	B

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
16	TFA 	A	ND	D	D
17	HCl 	ND	C	ND	ND
18	TFA 	A	C	B	B
19	TFA 	A	ND	C	B
20	TFA 	B	ND	C	B
21		B	ND	D	B
22	TFA 	B	ND	B	B
23		B	ND	B	B
24	TFA 	B	ND	B	B

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
25		A	ND	B	B
26		A	ND	C	C
27		A	ND	ND	ND
28		B	ND	ND	ND
29		A	ND	C	B
30		C	ND	D	D
31		B	D	C	C
32		B	ND	C	C

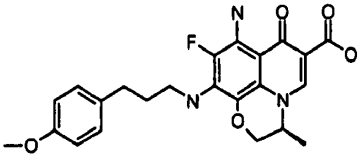
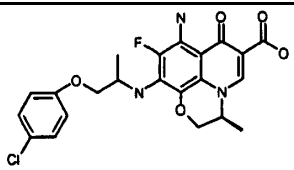
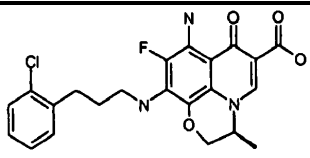
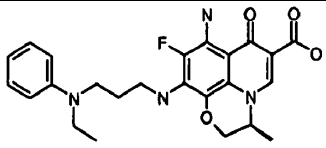
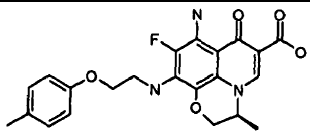
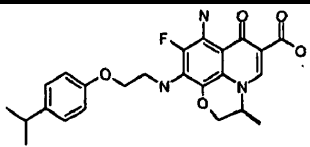
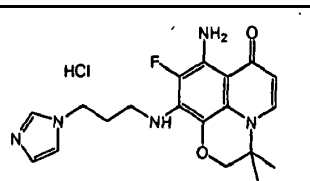
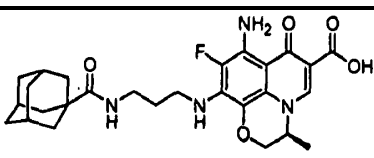
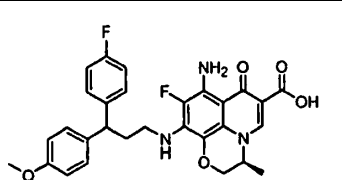
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
33		B	D	D	D
34		B	D	ND	ND
35		A	ND	ND	ND
36		A	ND	C	C
37		A	ND	B	B
38		A	ND	C	C
39		B	ND	D	C
40		B	ND	D	D

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
41		A	ND	D	D
42		A	ND	C	C
43		B	ND	ND	ND
44		B	ND	D	D
45		B	ND	ND	ND
46		B	ND	ND	ND
47		B	ND	ND	ND
48		A	ND	C	C

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
49		ND	C	ND	ND
50		A	ND	C	C
51		A	ND	C	C
52		B	ND	B	B
53		B	ND	ND	ND
54		A	ND	D	C
55		ND	C	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
56		B	ND	C	C
57		B	D	C	C
58		B	ND	D	D
59		B	ND	C	C
60		A	ND	C	C
61		ND	C	ND	ND
62		A	ND	B	B
63		A	ND	D	C

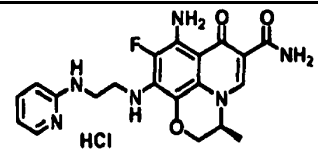
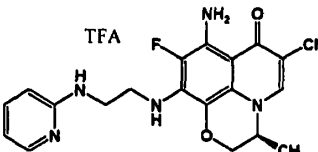
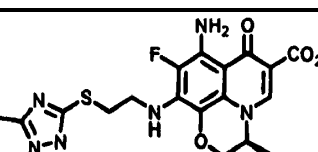
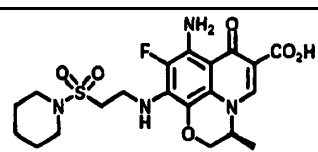
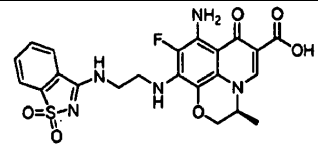
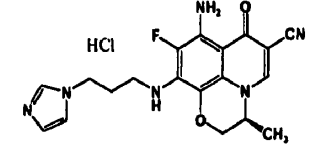
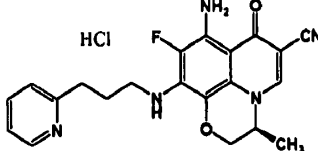
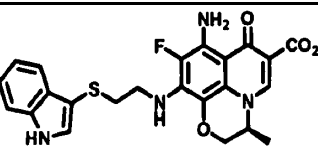
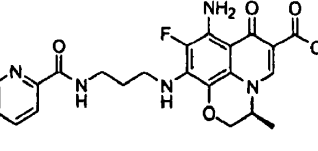
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
64		A	ND	B	B
65		A	ND	B	B
66 *		A	ND	ND	ND
67		A	C	ND	ND
68		B	ND	ND	ND
69		A	ND	ND	ND
70		A	D	ND	ND
71		A	ND	ND	ND
72		A	D	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
73		A	ND	ND	ND
74		C	ND	ND	ND
75		A	ND	ND	ND
76		A	D	ND	ND
77		B	ND	ND	ND
78		B	ND	ND	ND
79		A	ND	D	D
80		A	B	ND	ND
81		A	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
82		A	ND	ND	ND
83		A	ND	ND	ND
84		A	ND	ND	ND
85		B	ND	ND	ND
86		C	ND	ND	ND
87		B	ND	ND	ND
88		B	ND	ND	ND
89		A	ND	ND	ND
90		C	ND	ND	ND

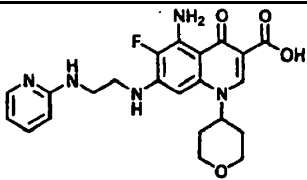
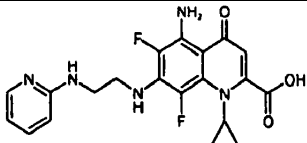
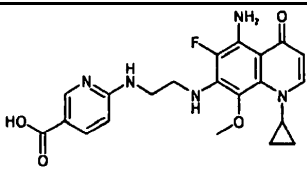
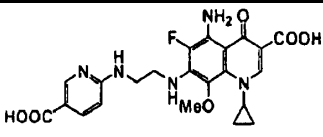
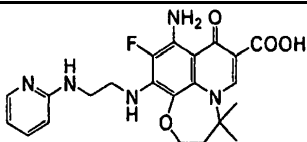
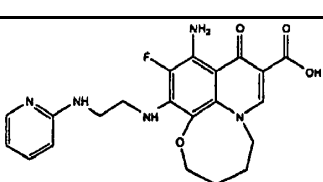
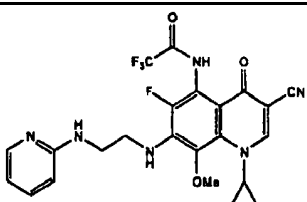
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
91		D	ND	ND	ND
92		A	ND	ND	ND
93		ND	D	ND	ND
94		A	ND	ND	ND
95		A	ND	ND	ND
96		C	ND	ND	ND
97		B	ND	ND	ND
98		A	ND	ND	ND
99		A	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
100		A	ND	ND	ND
101		A	C	ND	ND
102		A	ND	ND	ND
103		A	ND	C	C
104		A	ND	ND	ND
105		A	ND	ND	ND
106		A	ND	ND	ND
107		B	C	ND	ND
108		A	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
109		A	C	ND	ND
110		A	ND	ND	ND
111		A	ND	ND	ND
112		A	A	ND	ND
113		A	A	ND	ND
114		A	D	ND	ND
115		A	A	ND	ND
116		A	ND	ND	ND
117		A	ND	ND	ND

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
118		A	ND	ND	ND
119 *		A	A	C	C
120		B	ND	C	C
121 *		A	ND	C	B
122 *		C	ND	C	B
123 *		A	ND	D	D
124		B	ND	C	C
125 *		B	ND	D	D

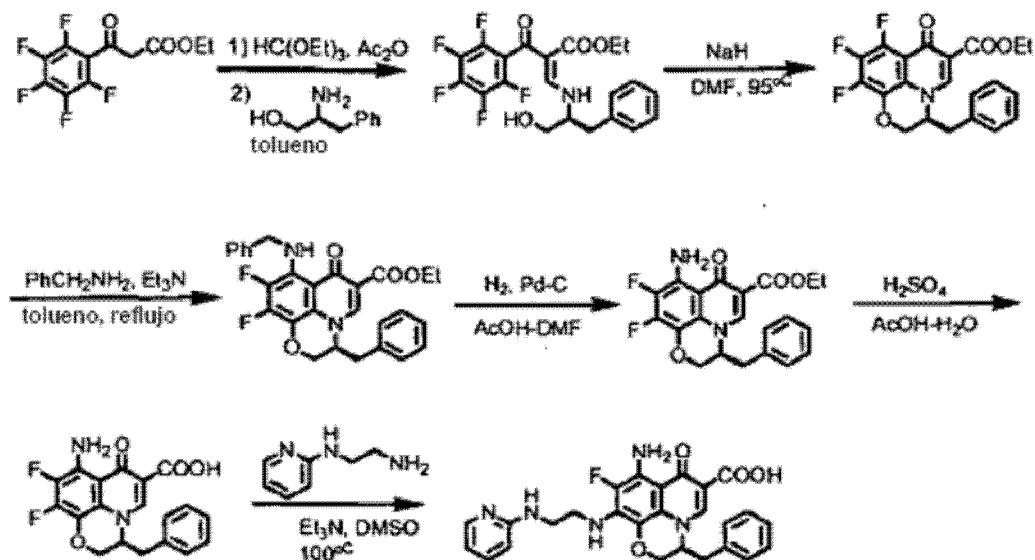
Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3 β [μ M]	CIM antibacteriana (μ M)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
126 *		D	ND	B	B
127 *		B	ND	C	B
128 *		ND	ND	B	B
129 *		B	ND	C	C
130 *		D	ND	B	B
131 *		A	ND	B	B
132 *		D	ND	B	A
133 *		A	ND	B	A
134		A	ND	A	A

Comp. No	Estructura	CI50 de GSK3β [μM]	CIM antibacteriana (μM)		Estudios <i>in vivo</i> 300m/kg
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith	
135 *		A	ND	C	C
136 *		D	ND	D	D
137 *		A	ND	D	D
138 *		A	ND	D	D
139		B	D	D	D
140		C	ND	D	D
141 *		A	ND	B	B
142 *		A	ND	D	D

C. Preparación de los compuestos

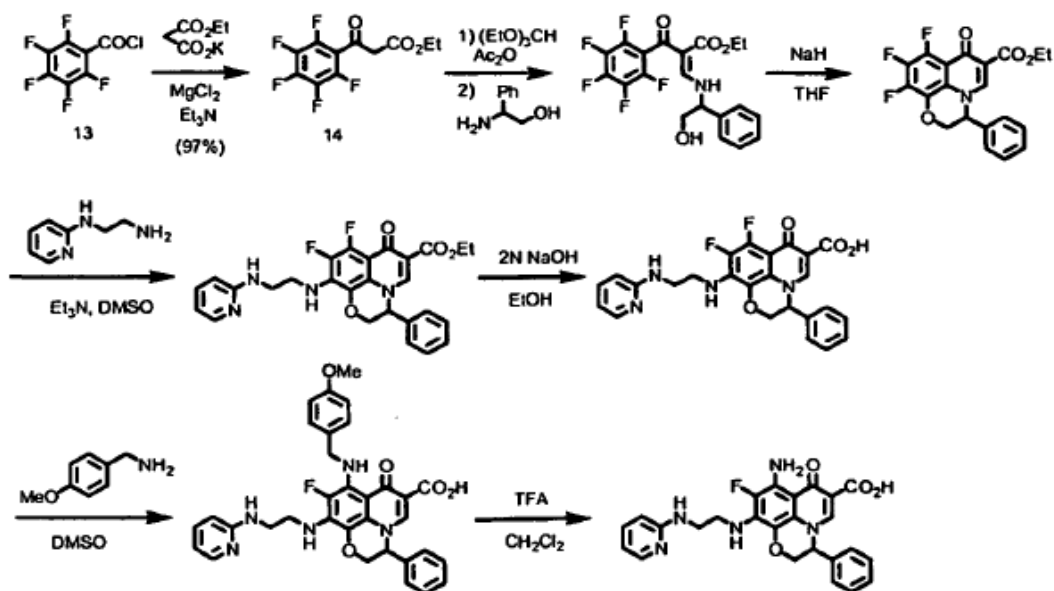
Los compuestos que se proporcionan en la presente pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en la sección de los Ejemplos en la presente y las modificaciones rutinarias de los mismos. A continuación se describen procedimientos ejemplares:

5 Esquema 1: Reacción de desplazamiento regioselectivo de quinolona con amina



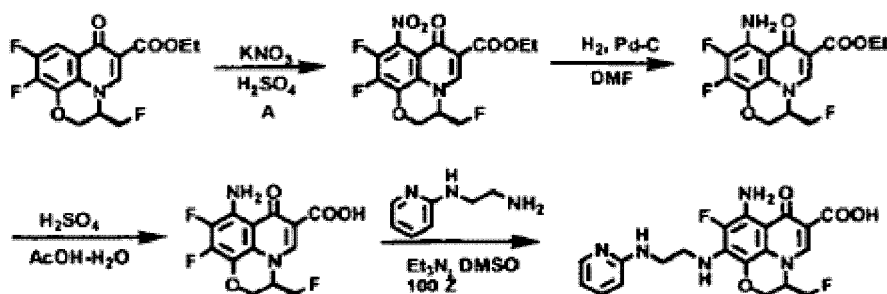
Ver, *Chem Pharm. Bull.*, 38(9), 2390 (1990).

Esquema 2: Reacción de desplazamiento regioselectivo de quinolona con amina

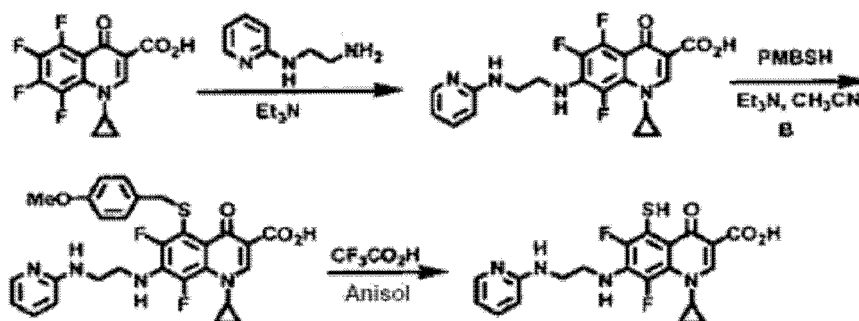


10 Ver, *Chem Pharm. Bull.*, 38(9), 2390 (1990).

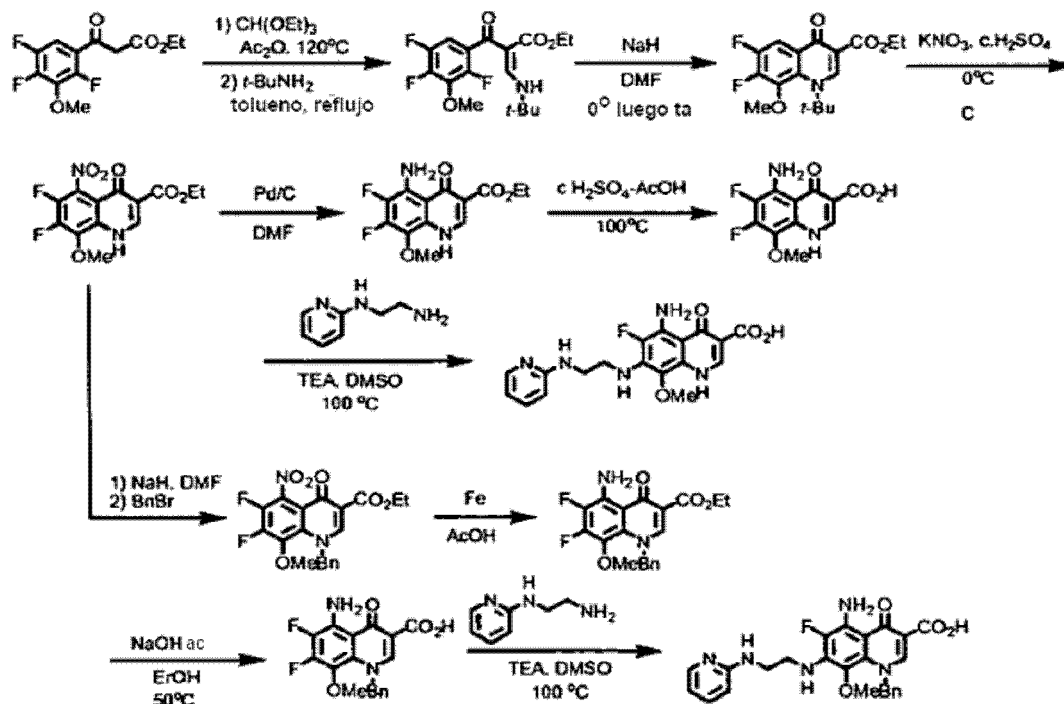
Esquema 3

A: *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 35, 1896-1902.

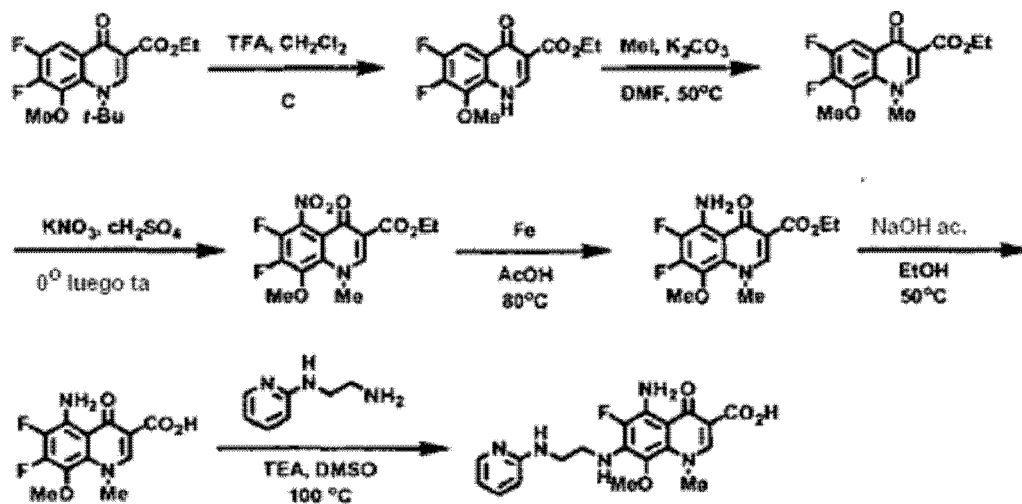
Esquema 4: Preparación de análogos de mercapto

B: *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1645 (Síntesis de 7-amino-5-mercaptoquinolona)

Esquema 5: Conversión de 1-sustituyente de quinolona

C: *Farmaco*, 2004, 59, 463.

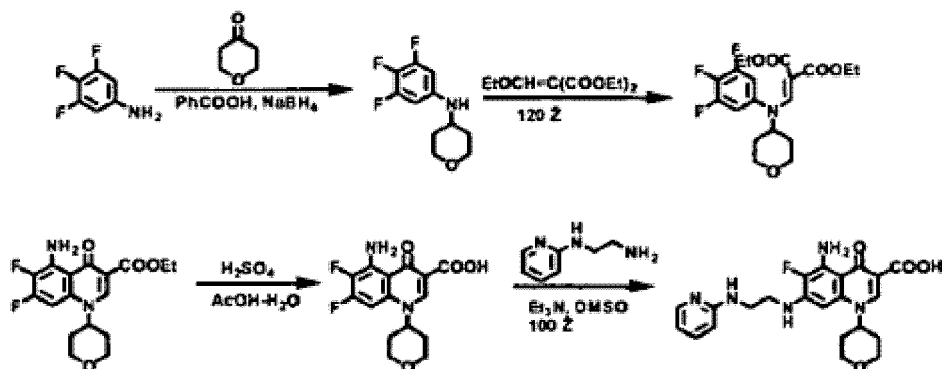
Esquema 6: Conversión de 1-sustituyente de quinolona



C: *Farmaco*, 2004, 59, 463

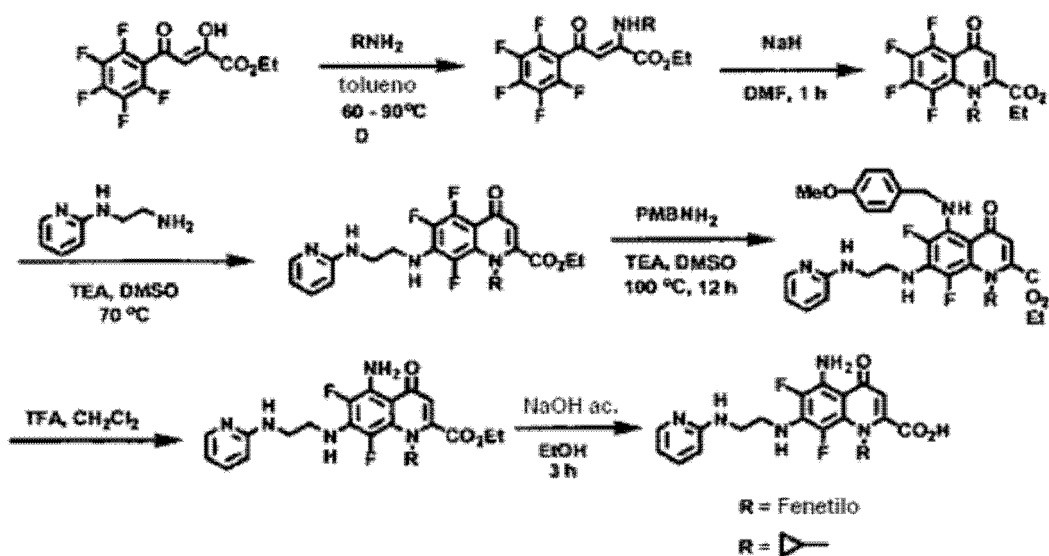
(de *t*-butilación)

Esquema 7: Conversión de 1-sustituyente de quinolona



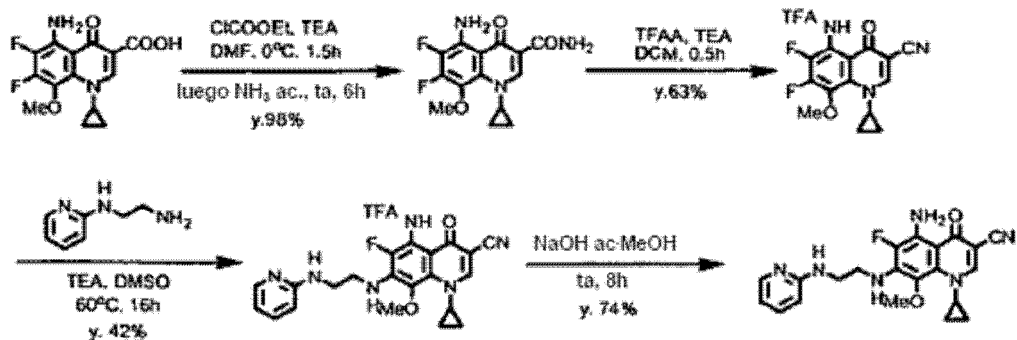
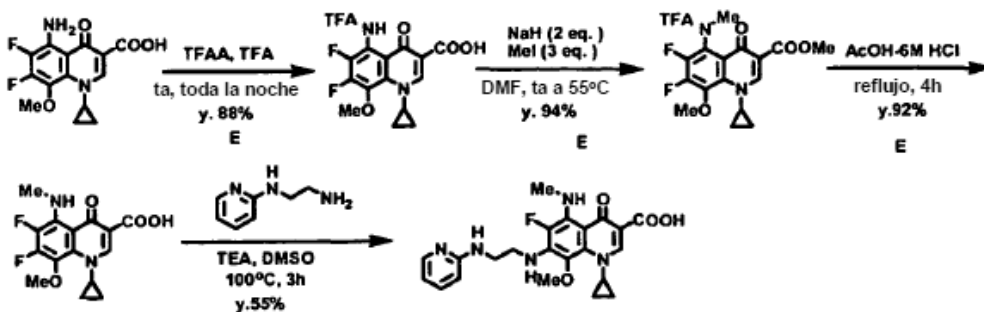
5

Esquema 8: análogo de 2-COOH



D: *J. Fluoreine Chem.*, 1993, 65, 37

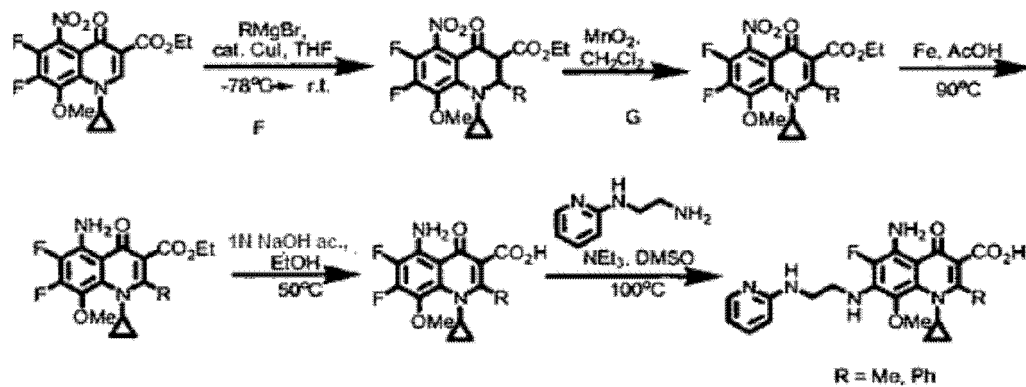
Esquema 9: Conversión de 3-COOH en 3-CN

Esquema 10: Conversión de 5-NH₂ en 5-MeNH

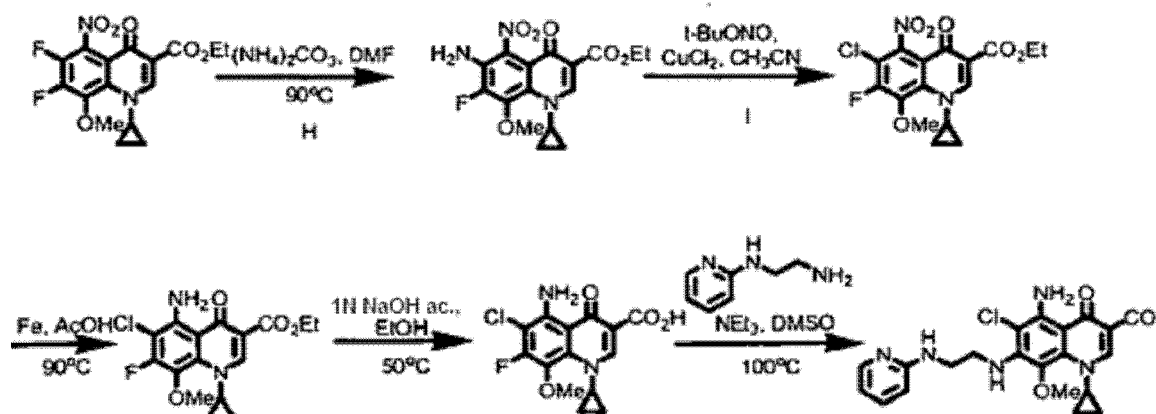
5

E: EP 0265230

Esquema 11: Síntesis de 2-Me o Ph

F: *Heterocyclic Chem.*, 1989, 26, 1675-168110 G: *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 221-225

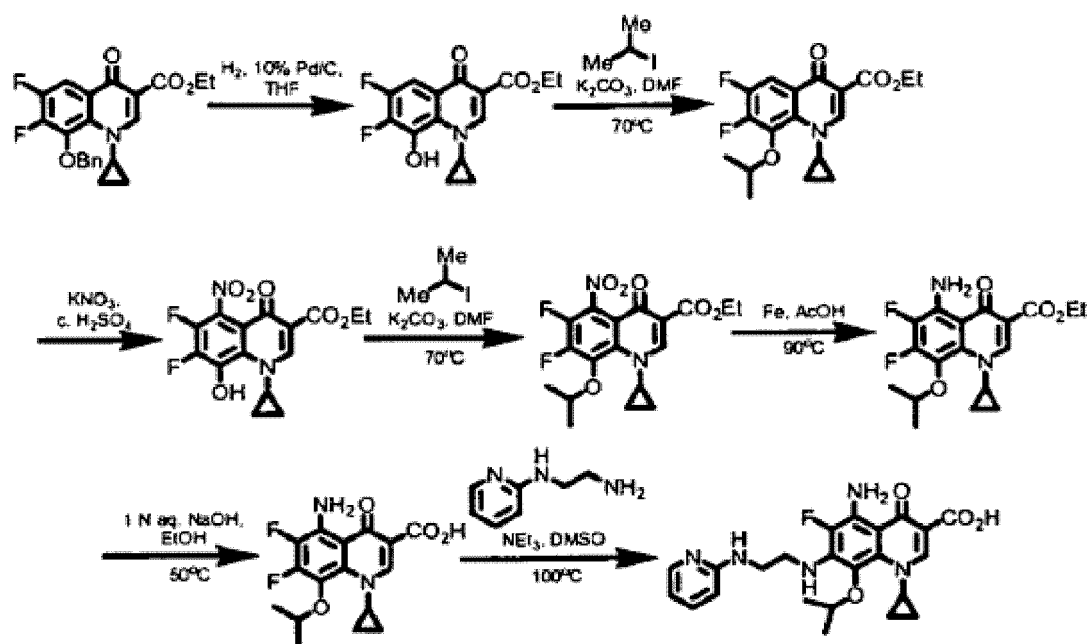
Esquema 12: Conversión de 6-F en 6-Cl



H: *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44, 987-990

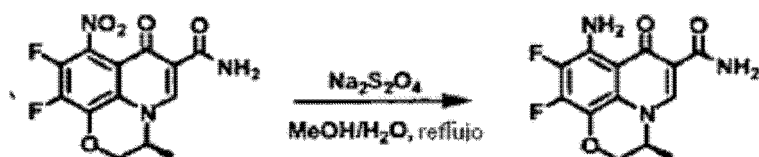
I: *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2426-2431

Esquema 13: Síntesis del análogo de 8-i-PrO



5

Esquema 14: Reducción del grupo de 5-NO₂ a 5-NH₂



D. Formulación de composiciones farmacéuticas

10 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos proporcionados en la presente que son útiles para evitar, tratar o mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades mediadas por GSK-3.

15 Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionados en la presente. Los compuestos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como preparación

de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Normalmente los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando las técnicas y procedimientos que se conocen bien en la técnica (ver, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Séptima Edición, 1999).

- 5 En las composiciones, las concentraciones efectivas de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos pueden derivarse como las sales, ésteres, éteres o ésteres enólicos, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos adecuados antes de su formulación, tal como se describe anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para administración de una cantidad, tras administración, que trata, evita o mejora uno o más de los síntomas de enfermedades mediadas por GSK-3.
- 10 Normalmente, las composiciones se formulan para administración de dosificación única. Para formular una composición, la fracción en peso de un compuesto se disuelve, suspende, dispersa o de otro modo se mezcla en un vehículo seleccionado a una concentración efectiva de forma tal que la afección tratada se alivie o mejore. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para administración de los compuestos que se proporcionan en la presente incluyen cualquiera de los portadores conocidos por los expertos en la técnica que son adecuados para el modo particular de administración.

- 15 Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. Suspensiones liposomales, incluidos liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse tal como se conocen en la técnica. Brevemente, los liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) pueden formarse secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar 7:3) dentro de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución solución salina tamponada con fosfato carente de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que se dispersa la película de lípidos. Las vesículas resultantes se lavan para quitar el compuesto no encapsulado, se granulan mediante centrifugación y luego se resuspenden en PBS.

- 25 El compuesto activo se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede determinarse empíricamente evaluando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente y luego extrapolarse de los mismos para dosificaciones para humanos.

- 30 La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el régimen de dosificación y la cantidad administrada así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 Normalmente una dosificación terapéuticamente efectiva debería producir una concentración de suero de ingrediente activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas normalmente deberían proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas de dosificación unitaria se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y en ciertas realizaciones de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosificación.

- 40 El ingrediente activo puede administrarse una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que deberán administrarse a intervalos de tiempo. Se comprenderá que la dosificación y duración precisa del tratamiento es en función de la enfermedad que se está tratando y puede determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante la extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección que debe aliviarse. Debe comprenderse además que para cualquier sujeto particular, regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los rangos de concentración establecidos en la presente son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

- 45 Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases, éteres enólicos, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas de profármaco. El derivado se selecciona de forma tal que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores al compuesto neutro correspondiente.

- 50 De esta forma, concentraciones o cantidades efectivas de uno o más de los compuestos descritos en la presente o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad efectiva para mejorar uno o más síntomas de, o para tratar o prevenir, enfermedades mediadas por GSK-3. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, inactivación, tasas de excreción del compuesto activo, el régimen de dosificación, la cantidad administrada, la formulación particular y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

- 55

Se pretende que las composiciones se administren por una vía adecuada, incluida, a modo no taxativo, vía oral, parenteral, rectal, tópica o local. Para administración oral, pueden formularse cápsulas o comprimidos. Las composiciones se encuentran en forma líquida, semilíquida o sólida y se formulan de modo adecuado para cada vía de administración.

- 5 Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijado, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, acetamida de dimetilo u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); soluciones amortiguadoras, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden estar comprendidas en ampollas, jeringas desechables o viales para administración simple o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

- 10 En instancias en las cuales los compuestos exhiben solubilidad insuficiente, pueden utilizarse métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, a modo no taxativo, el uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN® o disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

- 15 Tras la mezcla o adición del compuesto, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluido el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. En una realización, la concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

- 20 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y derivados de los mismos normalmente se formulan y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, tal como se utilizan en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas para administración a sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico necesario. Ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasadas de forma individual. Las formas de dosificación unitaria pueden administrarse en fracciones o partes de la misma. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitaria idénticas envasadas en un único recipiente para administrarse en forma de dosificación unitaria separada. Los ejemplos de forma de dosis múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas, o frascos en pintas o galones. De esta forma, la forma de dosis múltiple es una multiplicidad de dosis unitarias que no son segregadas durante el envasado.

- 25 También pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto que se proporciona en la presente, estando dichas matrices en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o alcohol polivinílico), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, acetato etilen-vinílico no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que polímeros tales como acetato etilen-vinílico y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante mucho tiempo, pueden desnaturalizarse o aglomerarse como resultado de la exposición a la humedad a 37 °C, resultando en una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Pueden idearse estrategias racionales para su estabilización dependiendo del mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si el mecanismo de aglomeración se descubre que es la formación de un enlace S-S intermolecular a través de intercambio de tio-disulfuro, la estabilización puede lograrse modificando los residuos de sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz de polímero específicas.

- 30 Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el rango de 0,005 a 100% formándose el balance a partir de un portador no tóxico. Para administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable se forma mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales como, a modo no taxativo, implantes y sistemas de administración microencapsulados y

polímeros biocompatibles biodegradables, tales como colágeno, acetato vinílico de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente 0,001%-100% de ingrediente activo, en ciertas realizaciones, aproximadamente 0,1-85%, normalmente aproximadamente 75-95%.

Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con portadores que protegen al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como recubrimientos o formulaciones de liberación prolongada.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos que se proporcionan en la presente, o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables tal como se describen en la presente, también pueden administrarse ventajosamente a efectos terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general que son de valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas a las que se hace referencia anteriormente, tales como enfermedades mediadas por GSK-3. Debe comprenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento que se proporcionan en la presente.

1. Composiciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéuticas orales son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólida son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos compactos. Tipos de comprimidos orales incluyen grageas y comprimidos masticables que pueden tener un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente y efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólida, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante y un agente saborizante.

Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de calcio o magnesio, lycopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactasa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio. Deslizantes incluyen, a modo no taxativo, dióxido de silicio coloidal. Agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, mezclas de los mismos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactasa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de saborizantes secados por pulverización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tal como, a modo no taxativo menta y metilsalicilato. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico de polioxietileno. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, propilenglicol 4000 y ftalato acetato de celulosa.

Si se desea una administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse con un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, dispersión, goma masticable y similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y saborizantes.

Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no alteran la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en la presente. También pueden incluirse concentraciones más altas, hasta aproximadamente 98% en peso del ingrediente activo.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluidos en comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos

recubiertos entéricos, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos a los cuales se les aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con películas son comprimidos que han sido recubiertos con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Múltiples comprimidos son comprimidos hechos con más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente. También pueden utilizarse agentes colorantes en las formas de dosificación anteriores. Agentes saborizantes y edulcorantes se utilizan en comprimidos recubiertos de azúcar, múltiples y masticables. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y grageas masticables.

- 10 Formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las emulsiones son de aceite en agua o agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas claras endulzadas. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones utilizan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, que deberán reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos efervescentes, que deberán reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se utilizan agentes colorantes y saborizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, agregado benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter de polioxietilenglicol. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, y mezclas de los mismos. Agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones y la preparación y encapsulación de las mismas se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos Nos 4.328.245; 4.409.239 y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que debe medirse fácilmente para su administración.

Alternativamente, formulaciones orales líquidas o semi-sólidas pueden prepararse mediante disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores, y mediante encapsulación de estas soluciones o suspensiones en cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, a modo no taxativo, aquellas que contienen un compuesto que se proporciona en la presente, un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluidos, a modo no taxativo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter polietilenglicol-350-dimetílico, éter polietilenglicol-550-dimetílico, éter polietilenglicol-750-dimetílico en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, a modo no taxativo, soluciones alcohólicas acuosas incluido un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquier disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que tiene uno o más grupos hidroxilo, incluido, a modo no taxativo, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, a modo no taxativo, acetales de di(alquilo inferior) de aldehídos de alquilo inferior tales como dietilacetal de acetaldehído.

En todas las realizaciones, los comprimidos y cápsulas pueden estar recubiertos como lo saben los expertos en la técnica para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. De esta forma, por ejemplo, pueden estar recubiertos con un recubrimiento entéricamente digerible, tal como fenilsalicilato, ceras y ftalato de acetato de celulosa.

2. Inyectables, soluciones y emulsiones

La administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa, también se contempla en la presente. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que deben administrarse también pueden contener cantidades más bajas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores de pH, estabilizadores, potenciadores de solubilidad y otros agentes, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de forma tal que se mantiene un nivel constante de dosificación también se contempla en la presente. Brevemente, un compuesto proporcionado en la presente se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o sin plastificar, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y acetato polivinílico parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etilo, copolímeros de etileno/vinilacetato, gomas de silicona, siloxanos de polidimetilo, goma de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímero de vinilcloruro con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, gomas de epiclorohidrina de goma de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato vinílico/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la tasa de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles prontas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, prontos para combinarse con un disolvente justo antes del uso, incluidos comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles prontas para inyección, productos insolubles secos estériles prontos para combinarse con un vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución solución salina tamponada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, soluciones amortiguadoras, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes y quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Dextrosa y Ringers Lactada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijados de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Deben agregarse a preparaciones parenterales agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas envasados en recipientes de múltiples dosis que incluyen fenoles o cresoles, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Soluciones amortiguadoras incluyen fosfato y citrato. Antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste de pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de forma tal que una inyección proporcione una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y la condición del paciente o animal tal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conocen y se utilizan en la técnica.

De forma ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo efectivo de administración. Otra realización es una solución o suspensión acuosa o aceitosa

estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

Los inyectables son diseñados para administración local o sistémica. Normalmente una dosificación terapéuticamente efectiva se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, tal como más de 1% v/v del compuesto activo al tejido tratado. El ingrediente activo puede administrarse una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que deberán administrarse a intervalos de tiempo. Se comprende que la dosificación y duración precisa del tratamiento es en función del tejido que se está tratando y puede determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante la extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*.

Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe comprenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los rangos de concentración establecidos en la presente son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluido el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

3. Polvos liofilizados

De interés en la presente también son los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para la administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril se prepara mediante la disolución de un compuesto proporcionado en la presente o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden utilizarse incluyen, a modo no taxativo, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa y otro agente adecuado. El disolvente también puede contener una solución amortiguadora, tal como citrato, fosfato de potasio o sodio u otra solución amortiguadora conocida por los expertos en la técnica, típicamente, a aproximadamente pH neutro. Una filtración estéril posterior de la solución seguida por liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se distribuirá en viales para liofilización. Cada vial contendrá una única dosificación (10-1000 mg o 100-500 mg) o dosificaciones múltiples del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse en condiciones apropiadas, tal como de aproximadamente 4°C a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en la administración parenteral. Para la reconstitución, se agrega aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado por mL de agua estéril u otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad puede determinarse empíricamente.

4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describió para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formula como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendas, parches dérmicos u otras formulaciones adecuadas para la administración tópica.

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micrones o de menos de 10 micrones.

Los compuestos pueden formularse para una aplicación local o tópica, tal como para una aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación al ojo o para una aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para una administración transdérmica y también para la administración a los ojos o mucosa o para terapias de inhalación. Las soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse.

Estas soluciones, particularmente aquellas que se pretenden para su uso oftálmico, pueden formularse como 0,01%

- 10% de soluciones isotónicas, pH de aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

5. Composiciones para otras vías de administración

También se contemplan en la presente otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal.

- 5 Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para la administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para un efecto sistémico. Los supositorios rectales utilizan en la presente cuerpos sólidos para la inserción en el recto que se derriten o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden utilizarse combinaciones de varias bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de supositorios incluyen blanco de ballena y cera. Los supositorios rectales y vaginales pueden prepararse ya sea mediante el método comprimido o mediante moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.
- 10
- 15 Los comprimidos y cápsulas para una administración rectal se fabrican utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que para formulaciones para administración oral.

6. Composición de liberación sostenida

- Los ingredientes activos proporcionados en la presente pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos para los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, 5.639.480, 5.733.566, 5.739.108, 5.891.474, 5.922.356, 5.972.891, 5.980.945, 5.993.855, 6.045.830, 6.087.324, 6.113.943, 6.197.350, 6.248.363, 6.264.970, 6.267.981, 6.376.461, 6.419.961, 6.589.548, 6.613.358, 6.699.500 y 6.740.634. Dichas formas de dosificación pueden utilizarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos, por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diferentes proporciones. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo aquellas que se describen en la presente, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente.
- 20
- 25
- 30

- Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia de fármacos sobre la alcanzada mediante sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en tratamiento médico se caracteriza mediante un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y mayor cumplimiento por parte del paciente. Adicionalmente, las formulaciones de liberación controlada pueden utilizarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles de sangre del fármaco y pueden de este modo afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).
- 35

- La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce de inmediato el efecto terapéutico deseado y libera gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un periodo de tiempo extendido. A efectos de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una tasa que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diferentes condiciones incluyendo, a modo no taxativo, pH, temperatura, enzimas, agua u otros compuestos o condiciones fisiológicas.
- 40
- 45

- En determinadas realizaciones, el agente puede administrarse utilizando una infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede utilizarse una bomba (ver Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989). En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos. En otra realización adicional, un sistema de liberación controlada puede colocarse en proximidad al objetivo terapéutico, es decir, de modo que requiere sólo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984). En algunas realizaciones, un dispositivo de liberación controlada se introduce en un sujeto en proximidad al sitio de activación inmune inapropiada o un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se discuten en el informe de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990). El ingrediente activo puede dispersarse en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o sin plastificar, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilen-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como
- 50
- 55

hidrogeles de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y polivinil acetato parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de acetato de vinilo/etileno, gomas de silicona, siloxanos de polidimetilo, goma de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de vinilcloruro con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, goma de butilo, gomas de epíclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato vinílico/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde entonces a través de la membrana polimérica externa en un paso para controlar la tasa de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como las necesidades del sujeto.

7. Formulaciones dirigidas

Los compuestos proporcionados en la presente o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden formularse para ser dirigidos a un tejido o receptor particular u otra área del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de dichos métodos de direccionamiento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos métodos de direccionamiento están contemplados en la presente para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no taxativos de métodos de direccionamiento, ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, las suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones liposomales como se describió en la Patente de los Estados Unidos No. 4.522.811. En síntesis, los liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) pueden formarse secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que la película de lípidos se dispersa. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto sin encapsular, granulado mediante centrifugación y luego resuspendido en PBS.

8. Artículos de fabricación.

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente, que se utiliza para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas asociados con la actividad de GSK-3 y una etiqueta que indica que el compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de las enfermedades mediadas por GSK-3.

Los artículos de fabricación proporcionados en la presente contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en productos farmacéuticos de envase son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, a modo no taxativo, envases de blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento. Se contempla un arreglo amplio de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionado en la presente.

E. Evaluación de la actividad de los compuestos

Los procedimientos bioquímicos, farmacológicos y fisiológicos convencionales están disponibles para evaluar los compuestos para identificar aquellos que poseen una actividad biológica deseada. La actividad inhibitoria de GSK3 de los compuestos proporcionados en la presente pueden detectarse fácilmente utilizando los ensayos descritos en la presente, así como ensayos conocidos generalmente por los expertos en la técnica.

Los métodos ejemplares para identificar inhibidores específicos de GSK3 incluyen los ensayos de quinasa GSK3 libre de células y en base a células. Un ensayo de quinasa GSK3 libre de células detecta inhibidores que actúan mediante interacción directa con el polipéptido GSK3, mientras que un ensayo de quinasa GSK3 en base a células puede identificar inhibidores que funcionan ya sea mediante interacción directa con la GSK3 misma o mediante interferencia con la expresión de GSK3 o con el procesamiento post-translacional requerido para producir GSK3 activa madura. La Solicitud de los Estados Unidos No. 20050054663 describe ensayos ejemplares de quinasa GSK3 libre de células y en base a células. Los ensayos ejemplares utilizados en la presente se discuten brevemente a continuación:

ENSAYOS DE PROTEÍNA QUINASA ACOPLADA A LUCIFERASA

Todos los ensayos de luciferasa acoplada se realizan mediante el uso de una incubación breve con luciferasa de luciérnaga (Promega) después de que se completa el ensayo de quinasa. Se utiliza KinaseGlo Plus para leer

reacciones de quinasa con ATP > 10 µM y KinaseGlo para ATP < 10 µM. El volumen de ensayo en una placa de 384 pocillos para la reacción de quinasa es de 30 microlitros.

GSK3β

- 5 10-25 ng de GSK3β humana de longitud completa recombinante (Upstate) se incuban en presencia o ausencia del compuesto en diferentes concentraciones durante 1 hora a 30 grados Celsius en 20 mM de MOPS, pH 7,0, 10 mM de acetato de magnesio, 0,2 mM de EDTA, 2 mM de EGTA, 30 mM de cloruro de magnesio, 62,5 µM de péptido-2 de fosfo-glucógeno sintasa, 5 µM de ATP, 10 mM de β-glicerol fosfato, 1 mM de ortovanadato de sodio y 1 mM de ditiotritol. Proceder a la reacción de luciferasa con KinaseGlo (ver a continuación).

CDK2

- 10 20-50 ng de CDK2 humana de longitud completa recombinante (Upstate) formando un complejo con Ciclina A de longitud completa humana recombinante (Upstate) se incuban en presencia o ausencia del compuesto en diferentes concentraciones durante 1 hora a 30 grados Celsius en 20 mM de MOPS, pH 7,0, 0,2 mM de EDTA, 2 mM de EGTA, 30 mM de cloruro de magnesio, 1 mg/mL de Histona H1 (Roche), 10 µM de ATP, 10 mM de β-glicerol fosfato, 1 mM de ortovanadato de sodio y 1 mM de ditiotritol. Proceder a la reacción de luciferasa con KinaseGlo Plus (ver a continuación).
- 15

CDK5

- 20 10-25 ng de CDK5 humana de longitud completa recombinante formando un complejo con p35 de longitud completa humana recombinante (Upstate) se incuban en presencia o ausencia del compuesto en diferentes concentraciones durante 1 hora a 30 grados Celsius en 20 mM de MOPS, pH 7,0, 0,2 mM de EDTA, 2 mM de EGTA, 30 mM de cloruro de magnesio, 1 mg/mL de Histona H1 (Roche), 10 µM de ATP, 10 mM de β-glicerol fosfato, 1 mM de ortovanadato de sodio y 1 mM de ditiotritol. Proceder a la reacción de luciferasa con KinaseGlo Plus (ver a continuación).

IKKβ

- 25 100-200 ng de IKKβ humana de longitud completa recombinante (Upstate) se incuban en presencia o ausencia del compuesto en diferentes concentraciones durante 1 hora a 30 grados Celsius en 20 mM de MOPS, pH 7,0, 0,2 mM de EDTA, 2 mM de EGTA, 30 mM de cloruro de magnesio, 100 µM de IKKtide (péptido de sustrato IKK), 1 µM de ATP, 10 mM de β-glicerol fosfato, 1 mM de ortovanadato de sodio y 1 mM de ditiotritol. Proceder a la reacción de luciferasa con KinaseGlo (ver a continuación).

Reacción de luciferasa:

- 30 Después de que se completa la reacción de quinasa se agrega un volumen igual de reactivo de luciferasa KinaseGlo o KinaseGlo Plus (Promega) y la luminiscencia se lee utilizando un lector de placa de luminiscencia a los 5-10 minutos. La actividad del compuesto se expresa como % de inhibición con respecto a la inhibición máxima observada en la dosis máxima y luego se calculan valores de CI50 utilizando un software de ajuste a la curva (GraphPad Prism).

35 F. Usos de los compuestos y composiciones

También se proporcionan usos de los compuestos y composiciones.

Los usos implican los usos *in vitro* e *in vivo* de los compuestos y composiciones.

- 40 En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente usos de un compuesto de fórmula la para la fabricación de un medicamento para inhibir una acción de GSK-3 mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente usos de un compuesto de fórmula la para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por GSK-3, incluyendo a modo no taxativo diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia relacionada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad neurotraumática, depresión, trastornos del humor bipolares, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer pancreático, cáncer ovárico y osteoporosis. En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente
- 45
- 50 métodos para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por GSK-3, incluyendo a modo no taxativo diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis subaguda, parkinsonismo panencefálico, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia relacionada con SIDA, esclerosis

lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y enfermedades neurotraumáticas. En una realización, la enfermedad mediada por GSK-3 es diabetes.

G. Terapia de combinación

Los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse como único ingrediente activo o en combinación con otros ingredientes activos. Otros ingredientes activos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen a modo no taxativo, compuestos conocidos para tratar enfermedades mediadas por GSK-3 tales como afecciones asociadas con diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia relacionada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y enfermedades neurotraumáticas tales como accidente cardiovascular agudo, epilepsia, trastornos del humor tales como depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares. La administración de la combinación del ingrediente activo puede ocurrir ya sea mediante administración separada de los ingredientes activos al paciente o en la forma de productos de combinación en los cuales una pluralidad de ingredientes activos está presente en una preparación farmacéutica.

En determinadas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente puede administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos conocidos en la técnica. Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (ver www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (ver Pat de EE.UU. No. 6.221.633), derivados de GLO-1 tales como, por ejemplo, aquellas divulgados en WO 98/08871 e ingredientes activos hipoglucémicos oralmente efectivos.

Los ingredientes activos hipoglucémicos oralmente efectivos incluyen, a modo no taxativo, sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida), biguanidinas (por ejemplo metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), oxadiazolidinedionas, tiazolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos divulgados en WO 97/41097), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, miglitol o acarbosa), antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, abridores de los canales de potasio tales como, por ejemplo, aquellos divulgados en WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la captación de alimentos, agonistas PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan en el canal de potasio que depende de ATP de las células beta.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación con un inhibidor de absorción de colesterol, tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación con un agonista gamma PPAR, tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación con un agonista alfa PPAR, tal como, por ejemplo, GW 9578, GW7647. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en combinación con un agonista alfa/gamma PPAR mezclado. En una realización, los compuestos de la Fórmula la se administran en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato. En una realización, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden administrarse en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757. En otra realización, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden administrarse en combinación con un inhibidor de absorción de ácido biliar (ver, por ejemplo, la Pat. de los Estados Unidos No. 6.245.744 o la Pat. de los Estados Unidos No. 6.221.897), tal como, por ejemplo, HMR 1741; un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo JTF-705; un absorbente de ácido biliar polimérico tal como, por ejemplo, colestiramina, colesvelam; un inductor del receptor de LDL (ver la Pat. de los Estados Unidos No. 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR 1586; un inhibidor de la ACAT, tal como, por ejemplo, avasimiba; un antioxidante, tal como, por ejemplo, OPC-14117; un inhibidor de la lipoproteína lipasa, tal como, por ejemplo, NO-1886; un inhibidor de la ATP-citrato liasa, tal como, por ejemplo, SB-204990; un inhibidor de la escualeno sintetasa, tal como, por ejemplo, BMS-188494; un antagonista de la lipoproteína (a), tal como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico; un inhibidor de lipasa, tal como, por ejemplo, orlistat. En una realización, los compuestos que se proporcionan en la presente, tales como compuestos de la fórmula la se administran en combinación con insulina.

En una realización adicional, los compuestos que se proporcionan en la presente, tales como compuestos de la fórmula la pueden administrarse en combinaciones con moduladores de CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., *M.: Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfónico; clorhidrato (CGP 71683A)), agonistas de MC₄ (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas

de orexina (por ejemplo, 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; clorhidrato (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal de ácido oxálico de (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de la urocortina, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol clorhidrato (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona de estimulación de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético, sal de ácido trifluoroacético (WO 99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, agonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, la hormona del crecimiento humano), compuestos de liberación de hormonas del crecimiento (éster terc-butilico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1-H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (ver, por ejemplo, EP 0 462 884), moduladores de la proteína 2 o 3 de no acoplamiento, agonistas de leptina (ver, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. *Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

En una realización, el otro ingrediente activo es leptina; ver, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622. En una realización, el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina. En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina. En otra realización, el ingrediente activo es sibutramina. En una realización, el ingrediente activo es orlistat. En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

Se apreciará que cada combinación adecuada de los compuestos proporcionados en la presente con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se contempla en la presente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (8)

2-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoyl)-3-ciclopropilaminoacrilato de etilo (3)

Una solución agitada de (pentafluorobenzoyl)acetato de etilo 1 (5,77 g, 20 mmol), Ac_2O (8,02 mL, 8,34 g, 80 mmol) y ortoformiato de trietilo (5,1 mL, 4,54 g, 30 mmol) se calentó a 130°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío durante 3 horas. El producto bruto 2 se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se agregó muy lentamente ciclopropilamina (2,15 mL, 1,75 g, 30 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar 3 como un sólido amarillo oscuro (7,55g bruto, cuantitativo) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-Ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (4)

Método A.

Una solución de 3 bruto (7,55 g, 21 mmol) y K_2CO_3 (11,95 g, 86 mmol) en THF (57 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. Durante este tiempo, la mezcla de reacción se volvió turbia y amarilla. El disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se recogió y colocó en 80 mL de agua helada. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó varias veces con EtOH (3x 10 mL) y MeOH (3x 10 mL) para proporcionar 4 como un sólido blanco (5,18g, 77%)

Método B.

A una solución de 3 (0,1g, 0,28 mmol) en THF (5 mL), se agregó gota a gota $^t\text{BuOK}$ 1M en THF (0,28 mL, 0,28 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Después de secarse y evaporarse el disolvente, se obtuvo 4 como un sólido amarillo oscuro (65 mg, 70%)

5-Bencilamino-1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (5)

Una solución de 4 (5,0 g, 15 mmol) y bencilamina (8,02 g, 8,1 mL, 75 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se disolvió en etanol (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante varios minutos. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración y se lavó con etanol frío (3x 10 mL) para proporcionar 5 como un sólido amarillo claro (5,12g, 82%).

5-Amino-1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (6)

Una solución de 5 (5,12 g, 12,3 mmol) en AcOH (200 mL) se hidrogenó bajo presión atmosférica en 10% Pd/C (3,0g) a 50°C durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío hasta secarse para proporcionar 6 (3,58g, 89%) que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

5 Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (7)

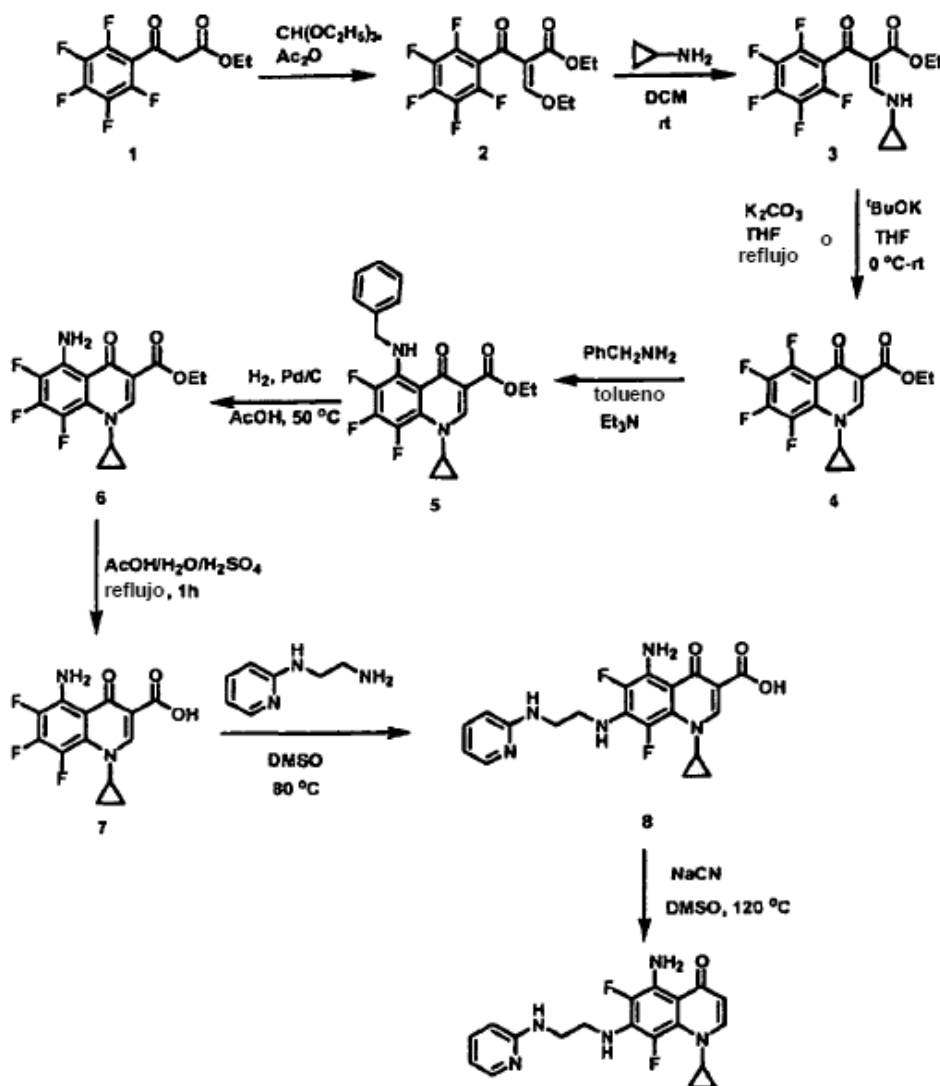
Una solución de 6 (1,85g, 5,7 mmol) en una mezcla de AcOH-H₂O-H₂SO₄ (8:6:1 v/v, 75 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se ajustó hasta alcanzar pH 4 con solución de NaOH 1M. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y etanol y luego se secó para proporcionar 7 (1,3 g, 77%) como un sólido amarillo claro.

10 Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (8)

Una solución de 7 (270 mg, 0,91 mmol) y N-2-piridinil-1,2-etanodiamina (250 mg, 1,82 mmol) en DMSO (7 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se liofilizó durante toda la noche. El producto bruto se recogió y colocó en metanol (75 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con metanol frío y se secó para proporcionar 8 (285 mg, 75%) como un sólido amarillo.

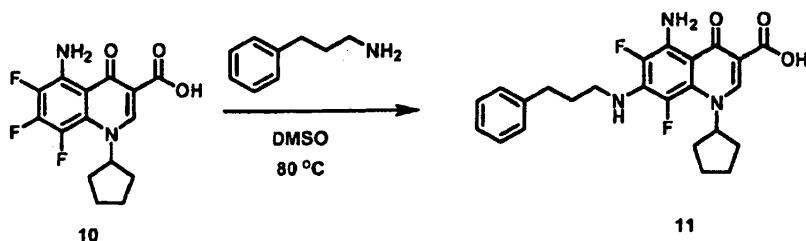
15 5-Amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4 dihidro-4-oxoquinolina (9)

Una mezcla de 8 (100 mg, 0,24 mmol) y NaCN (117 mg, 2,4 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se liofilizó durante toda la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: EtOAc 10:1) para proporcionar 9 (71 mg, 80%) como un sólido amarillo.



Ejemplo 2 (* indica Ejemplos de Referencia). Ácido 5-amino-1-ciclopentil-6,8-difluoro-7-(3-fenilpropilamino)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (11)

El Intermediario 10 se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1. Una mezcla de 10 (75 mg, 0,23 mmol) y 3-fenil-propilamina (67 mg, 0,5 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se liofilizó durante toda la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: EtOAc 10:1) para proporcionar 11 (72 mg, 71 %) como un sólido amarillo.



Ejemplo 3 (* indica Ejemplos de Referencia). Ácido 5-amino-1-ciclopentil-6-fluoro-8-metoxi-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4 dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 5-amino-1-ciclopentil-6-fluoro-8-metoxi-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4 dihidro-4-oxoquinolina

2-(3-Metoxi-2,4,5-trifluorobenzoyl)-3-ciclopentilaminoacrilato de etilo (1H)

Una solución de (3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoyl) acetato de etilo (12, 7,6 g, 27,5 mmol), Ac₂O (6,5 mL, 69 mmol) y ortoformiato de trietilo (6,9 mL, 41 mmol) se calentó a 150°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío durante 3 horas. El producto bruto 13 se disolvió en etanol (50 mL) y se agregó muy lentamente ciclopentilamina (2,8 mL, 27 mmol) a 0°C. Después de 1,5 h, el disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar 14 como un sólido amarillo oscuro (9,55 g bruto, cuantitativo).

1-Ciclopentil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (15)

A una solución de 14 (9,5 g, 25 mmol) en THF (100 mL), se agregó gota a gota ^tBuOK 1M en THF (25 mL, 25 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo 15 como un sólido naranja (6,1 g, 69%)

1-Ciclopentil-6,7-difluoro-8-metoxi-5-nitro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (16)

Una solución de 15 (6,1 g, 17,4 mmol) en H₂SO₄ concentrado (60 mL) se trató en porciones a 0°C con KNO₃ sólido (2,64 g, 26 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y se disolvió en CH₂Cl₂. La solución resultante se lavó con 5% NaHCO₃, se secó y se evaporó para proporcionar 16 como un sólido amarillo (6,0 g, 87%).

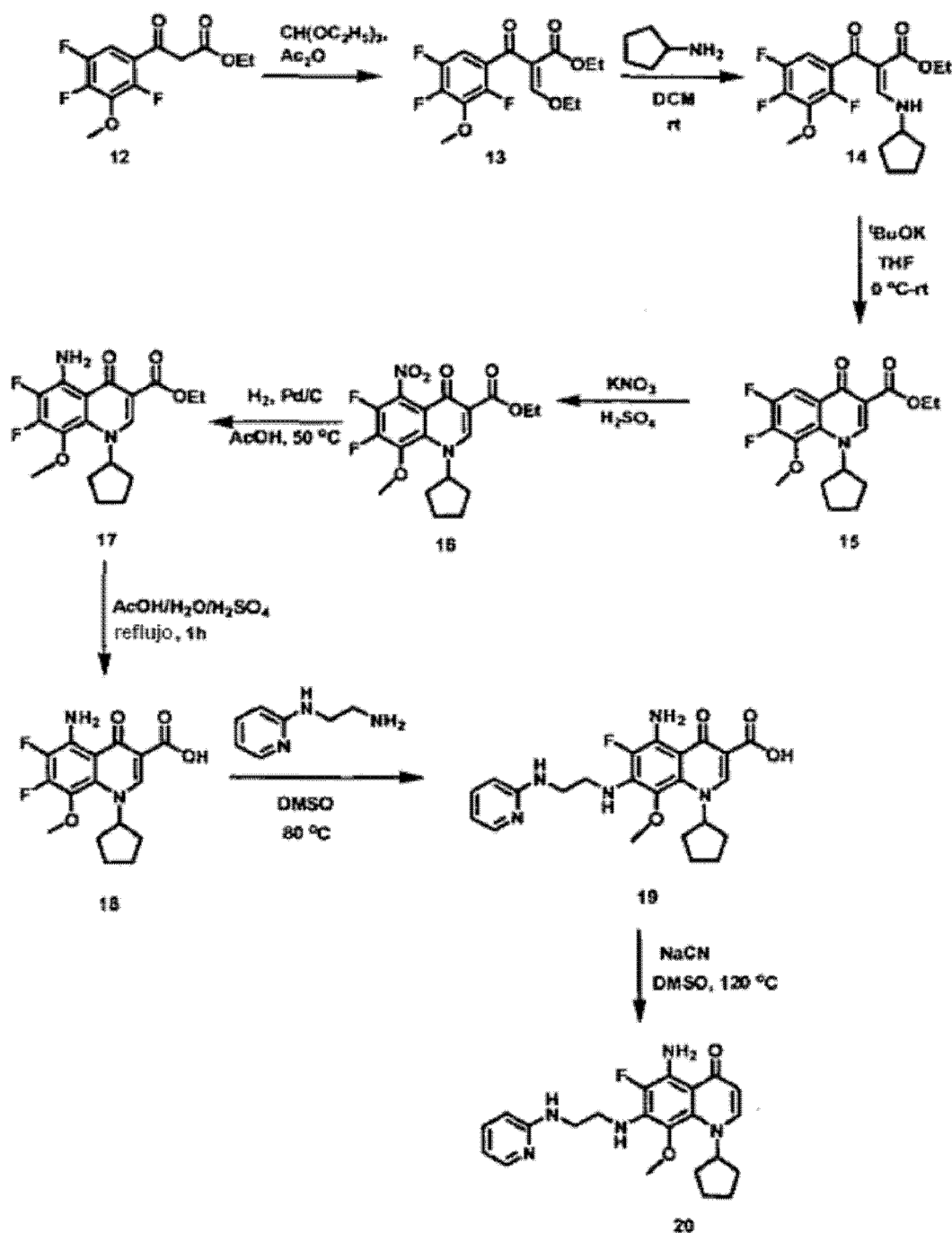
1-Ciclopentil-6,7-difluoro-8-metoxi-5-amino-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (17)

Una solución de 16 (6,0 g, 15 mmol) en EtOH-DMF (4:1, v/v, 250 mL) se hidrogenó bajo presión atmosférica en 10% Pd/C (600 mg) a temperatura ambiente durante toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío hasta secarse para proporcionar 17 (5,0 g, 90%) que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

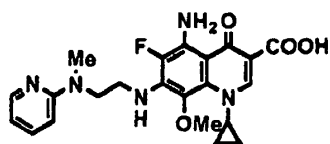
Ácido 5-amino-1-ciclopentil-6,7-trifluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (18)

Una solución de 17 (5,0 g, 13,6 mmol) en una mezcla de AcOH-H₂O-H₂SO₄ (8:6:1 v/v, 120 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x 50 mL), se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: EtOAc 90:10, v/v) para proporcionar 18 puro (2,0 g, 44%) como un sólido marrón.

Se prepararon ácido 5-amino-1-ciclopentil-6-fluoro-8-metoxi-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4 dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (19) y 5-amino-1-ciclopentil-6-fluoro-8-metoxi-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina (20) a partir del intermediario 18 siguiendo procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1 y 2



Ejemplo 4 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[2-[metil(2-piridil)amino]etilamino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico

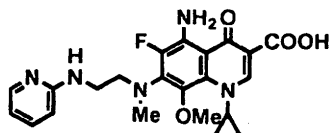


- 5 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1,44 mmol), N-metil-N-(2-piridil)-1,2-etanodiamina (326 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) en DMSO anhidro (6 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL), el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se
- 10 recristalizó a partir de EtOH para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[2-[metil(2-piridil)amino]etilamino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico (303 mg, 48%) como agujas amarillas.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78-0,90 (2H, m), 0,93-1,03 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,60-3,70 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,94-4,00 (2H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 6,38-6,46 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 6,7, 4,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, brs), 7,45-7,50 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 8,42 (1H, s), 15,08 (1H, s).

HRESIMS (+): 442,19010 (calculado para C₂₂H₂₅FN₅O₄, 442,18906).

- 5 Ejemplo 5 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[metil[2-(2-piridilamino)etil]amino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico

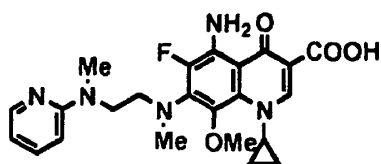


10 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1,44 mmol), N-metil-N'-(2-piridil)-1,2-etanodiamina (326 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) en DMSO anhidro (6 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Se agregó trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL), el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[metil[2-(2-piridilamino)etil]amino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico (392 mg, 62%) como un sólido amarillo.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78-0,87 (2H, m), 0,96-1,03 (2H, m), 3,06 (3H, d, J = 3,1 Hz), 3,45-3,51 (7H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 6,36-6,49 (3H, m), 7,13 (2H, brs), 7,28-7,32 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 8,52 (1H, s), 14,91 (1H, s).

HRESIMS (+): 442,18910 (calculado para C₂₂H₂₅FN₅O₄, 442,18906).

- 20 Ejemplo 6 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[metil[2-(2-piridil)amino]etil]amino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico

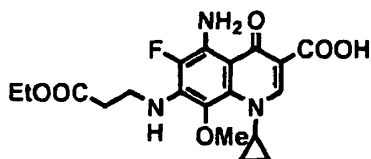


25 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1,44 mmol), N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-1,2-etanodiamina (355 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) en DMSO anhidro (6 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Se agregó trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[metil[2-(2-piridil)amino]etil]amino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico (480 mg, 73%) como un sólido marrón.

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73-0,81 (2H, m), 0,91-0,99 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,09 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,47 (3H, s), 3,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,98-4,04 (1H, m), 6,48-6,54 (2H, m), 7,11 (2H, brs), 7,41-7,45 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 8,51 (1H, s), 14,91 (1H, s).

HRESIMS (+): 456,20597 (calculado para C₂₃H₂₇FN₅O₄, 456,20471).

- Ejemplo 7 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[2-(etoxicarbonil)etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



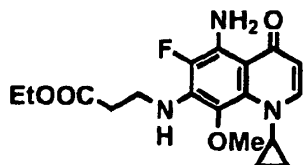
35 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (1,50 g, 5,39 mmol), clorhidrato de éster etílico de β-alanina (2,48 g, 16,1 mmol) y trietilamina (4,50 mL, 32,3 mmol) en DMSO anhidro (30 mL) se agitó a 100°C durante 10 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se acidificó con HCl 1M. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La trituración del residuo con MeOH (30 mL) proporcionó ácido 5-amino-1-

40

ciclopropil-7-[2-(etoxicarbonil)etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (1,54 g, 70%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82-0,91 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,16 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,53 (3H, s), 3,65-3,74 (2H, m), 3,97-4,10 (3H, m), 6,08-6,17 (1H, m), 7,18 (2H, brs), 8,45 (1H, s), 15,12 (1H, s).

- 5 Ejemplo 8 (* indica Ejemplos de Referencia): 3-[(5-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]propionato de etilo

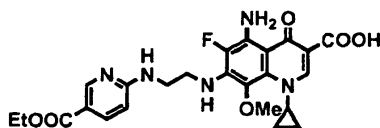


10 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[2-(etoxicarbonil)etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (1,30 g, 3,19 mmol) y NaCN (1,57 g, 32,0 mmol) en DSMO (25 mL) se agitó a 120°C durante 2h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.), hexano: EtOAc 1: 1) para proporcionar 3-[(5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]propionato de etilo (723 mg, 63%) como un sólido amarillo claro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72-0,79 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,64 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,55 (3H, s), 3,65-3,70 (1H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,76-4,85 (1H, m), 5,88 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,64 (2H, brs), 7,40 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

HRESIMS (+): 364,16624 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$, 364,16726).

- 20 Ejemplo 9 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[2-[(5-etoxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico

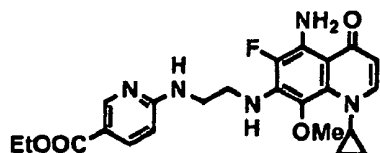


25 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (740 mg, 2,39 mmol), 2-(2-aminoetilamino) piridina-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,78 mmol) y trietilamina (0,670 mL, 4,81 mmol) en DMSO anhidro (7 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x 100mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[2-[(5-etoxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (600 mg, 50%) como un sólido amarillo.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80-0,89 (2H, m), 0,95-1,04 (2H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,48 (3H, s), 3,52-3,68 (4H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,31 (1H, brs), 6,51 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (2H, brs), 7,58 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 15,13 (1H, s).

HRESIMS (+): 500,19448 (calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_6$, 500,19454).

Ejemplo 10 (* indica Ejemplos de Referencia): 2-[2-[(5-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]etilamino]piridina-5-carboxilato de etilo



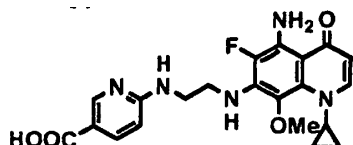
35 Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[2-[(5-etoxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (540 mg, 1,08 mmol) y NaCN (540 mg, 11,0 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc 1: 3) del residuo lo que proporcionó el producto bruto como un aceite marrón (600 mg). El aceite obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.), hexano: EtOAc 1: 3) para

proporcionar 2-[2-[(5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]etilamino]piridina-5-carboxilato de etilo (397 mg, 81%) como un sólido amorfo amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,64-0,71 (2H, m), 0,887 (2H, q, J = 6,7 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48-3,63 (4H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,68-5,75 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, brs), 7,52-7,60 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz).

HRESIMS (+): 456,20421 (calculado para C₂₃H₂₇FN₅O₄, 456,20471).

Ejemplo 11 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 2-[2-[(5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]etilamino]piridina-5-carboxílico

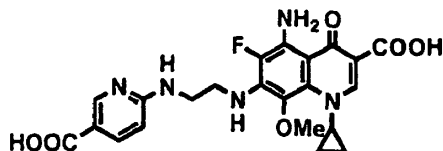


A una solución de 2-[2-[(5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]etilamino]piridina-5-carboxilato de etilo (320 mg, 0,703 mmol) en EtOH (8 mL), se agregó NaOH 1M ac. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se neutralizó con HCl 1M. El producto se extrajo con CH₂Cl₂-MeOH (5:1, 2x 50 mL). La mezcla de la extracción se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (50 mL) y agua (50 mL) y la solución se concentró al vacío hasta proporcionar aprox. 30 mL. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-[2-[(5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-7-il)amino]etilamino]piridina-5-carboxílico (115 mg, 38%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,64-0,72 (2H, m), 0,84-0,94 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,48-3,62 (4H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,69-5,78 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, brs), 7,46-7,52 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,35 (1H, brs).

HRESIMS (+): 428,17312 (calculado para C₂₁H₂₃FN₅O₄, 428,17341).

Ejemplo 12 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[2-[(5-hidroxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



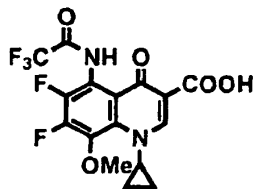
A una suspensión de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[2-[(5-etoxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (390 mg, 0,781 mmol) en MeOH (5 mL), se agregó NaOH 1M ac. (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y NH₄Cl saturado acuoso (20 mL). La solución se saturó con NaCl y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2x 100mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (100 mL) y agua (30 mL). La solución se concentró al vacío hasta proporcionar aprox. 50 mL y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[2-[(5-hidroxicarbonil-2-piridil)amino]etilamino]-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (86,6 mg, 24%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79-0,89 (2H, m), 0,95-1,04 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,52-3,68 (4H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 6,29-6,36 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, brs), 7,46-7,54 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,43 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,36 (1H, s), 15,13 (1H, s).

HRESIMS (+): 472,16313 (calculado para C₂₂H₂₃FN₅O₆, 472,16324).

Ejemplo 13 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-5-metilamino-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico

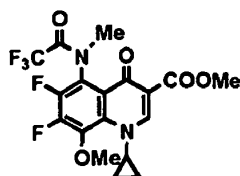
Etapas 1: Ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carboxílico



- 5 Se agregó anhídrido trifluoroacético (4 mL) a una suspensión de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (1,00 g, 3,22 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se mantuvo durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente, se agregó agua (50 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y MeOH y se secó para proporcionar ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carboxílico como un sólido marrón claro (1,15 g, 88%).

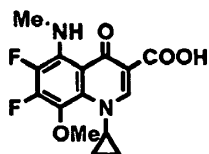
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,21 (4H, m), 4,11 (3H, d, J = 1,8 Hz), 4,21-4,29 (1H, m), 8,75 (1H, s), 11,69 (1H, s), 14,42 (1H, brs).

Etapas 2: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-(N-metiltrifluoroacetamido)-4-oxoquinolina-3-carboxilato de metilo



- 15 A una solución de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-trifluoroacetamidoquinolina-3-carboxílico (1,00 g, 2,46 mmol) en DMF (10 mL), se agregó 60% NaH en aceite mineral (220 mg, 5,51 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y luego se agitó a 50-55°C durante 0,5 h. Se agregó yodometano (0,490 mL, 7,87 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.), hexano: EtOAc 3: 2 → 1: 3) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-(N-metiltrifluoroacetamido)-4-oxoquinolina-3-carboxilato de metilo (1,01 g, 94%) como un sólido incoloro.
- 20
- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89-1,06 (2H, m), 1,13-1,27 (2H, m), 3,33 (3Hx 2/3, s), 3,47-3,50 (3Hx 1/3, m), 3,88 (3Hx 1/3, s), 3,89 (3Hx 2/3, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,12 (3Hx 1/3, d, J = 2,4 Hz), 4,16 (3Hx 2/3, d, J = 3,1 Hz), 8,56 (1Hx 1/3, s), 8,58 (1Hx 2/3, s).

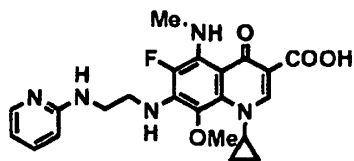
Etapas 3: Ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-5-metilamino-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



- 30 A una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-(N-metiltrifluoroacetamido)-4-oxoquinolina-3-carboxilato de metilo (880 mg, 2,03 mmol) en AcOH (10 mL), se agregó HCl 6M (5 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó por evaporación. Se agregaron 50 mL de agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-metilamino-4-oxoquinolina-3-carboxílico (605 mg, 92%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95-1,01 (2H, m), 1,15-1,26 (2H, m), 3,19 (3H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,99-4,06 (1H, m), 8,71 (1H, s), 9,47 (1H, s), 14,43 (1H, s).

Etapla 4: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-metilamino-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]4-oxoquinolina-3-carboxílico



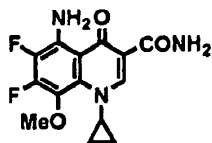
Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-metilamino-4-oxoquinolina-3-carboxílico (500 mg, 1,54 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (423 mg, 3,03 mmol) y trietilamina (0,430 mL, 3,09 mmol) en DMSO anhidro (8 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 100mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc 1: 1 → EtOAc) para proporcionar ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-metilamino-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-4-oxoquinolina-3-carboxílico (373 mg, 55%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,86 (2H, m), 1,06 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,12 (3H, dd, J = 7,3, 5,5 Hz), 3,45 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,74-3,80 (2H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,67 (1H, t, J = 6,1 Hz), 5,71-5,77 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,60-6,64 (1H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 8,58 (1H, s), 9,12 (1H, s), 15,08 (1H, s).

HRESIMS (+): 442,18868 (calculado para C₂₂H₂₅FN₅O₄, 442,18906).

Ejemplo 14 (* indica Ejemplos de Referencia): 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carbonitrilo

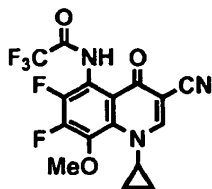
Etapla 1: 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida



A una suspensión de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (4,97 g, 16,0 mmol) en DMF (200 mL), se agregaron trietilamina (3,35 mL, 24,0 mmol) y cloroformato de etilo (1,84 mL, 19,2 mmol). Después de agitar a 0°C durante 2 h., se agregó 25% NH₃ ac. (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1,5 L) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (4,83 g, 97%) como un sólido marrón claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89-0,96 (2H, m), 1,04-1,11 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,99-4,06 (1 H, m), 7,47 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,69 (1H, brs), 8,55 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 4,3 Hz).

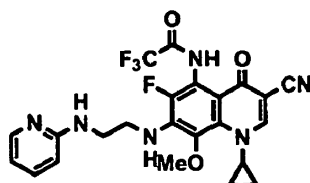
Etapla 2: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo



A una suspensión de 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (2,00 g, 6,47 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL), se agregaron trietilamina (5,60 mL, 40,2 mmol) y una solución de anhídrido trifluoroacético (3,42 mL, 24,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, la mezcla de reacción se lavó con agua y NaHCO₃ saturado ac., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 2:1 → 1:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo (1,57 g, 63%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04-1,11 (4H, m), 4,06 (3H, d, J = 1,8 Hz), 4,07-4,11 (1H, m), 8,83 (1H, s), 11,89 (1H, s).

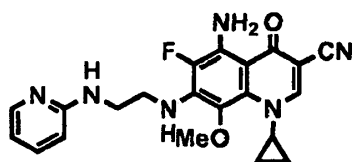
Etapa 3: 1-Ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo



Una mezcla de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,29 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (354 mg, 2,58 mmol) y trietilamina (0,36 mL, 2,58 mmol) en DMSO anhidro (8 mL) se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y luego se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 1:1 → 2:3 → EtOAc → CH₂Cl₂: MeOH 8: 1) para proporcionar 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo (276 mg, 42%) como un sólido marrón.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88-1,02 (4H, m), 3,48 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,56-3,64 (5H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 6,44-6,50 (2H, m), 6,68-6,78 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,64 (1H, s), 11,96 (1H, s).

Etapa 4: 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carbonitrilo

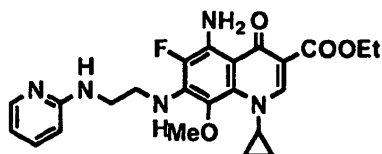


Se agregó NaOH 1 M ac. (1 mL) a una suspensión de 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-5-(trifluoroacetamido)quinolina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,198 mmol) en MeOH (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8h, se agregó agua (10 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y MeOH y se secó para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carbonitrilo (60,1 mg, 74%) como un sólido marrón claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80-0,95 (4H, m), 3,44-3,50 (5H, m), 3,54-3,62 (2H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 6,12-6,19 (2H, m), 6,44-6,49 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,21 (2H, brs), 7,32-7,38 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,38 (1H, s).

HRESIMS (+): 409,17588 (calculado para C₂₁H₂₂FN₆O₂, 409,17883).

Ejemplo 15 (* indica Ejemplos de Referencia): 5-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxilato de etilo



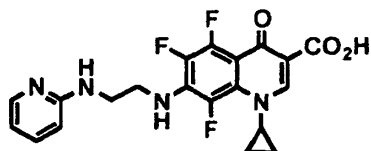
Una mezcla de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (428 mg, 1,00 mmol) y H₂SO₄ concentrado (1,0 mL) en EtOH (15 mL) se sometió a reflujo durante 8 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada (100 mL). Se agregó NaHCO₃ saturado ac. (50 mL) y el producto bruto se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). La mezcla de la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.), EtOAc) para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxilato de etilo (311 mg, 44%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,85 (2H, m), 1,03 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,47 (3H, s), 3,65 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,70-3,78 (3H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6,1 Hz), 5,18-5,25 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,60 (1H, td, J = 6,1, 1,2 Hz), 6,73 (2H, brs), 7,38-7,43 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 6,1, 1,8 Hz), 8,36 (1H, s).

HRESIMS (+): 456,20553 (calculado para C₂₃H₂₇FN₅O₄, 456,20471).

Ejemplo 16 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-mercapto-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico

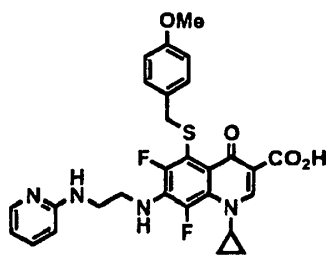
Etapas 1: Ácido 1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



- 5 Una solución de ácido 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (3,70 g, 12,3 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (1,77 g, 12,9 mmol) y trietilamina (3,50 mL) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se combinó mediante filtración. La torta se lavó con EtOH y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-5,6,8-trifluoro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (2,90 g, 56%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03-1,20 (4H, m), 3,46-3,56 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 6,42-6,52 (2H, m), 6,76 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,30-7,40 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,5 y 1,2 Hz), 8,53 (1H, s), 15,03 (1H, s).

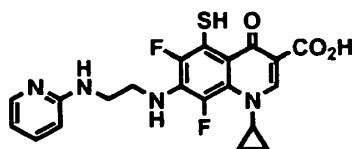
Etapas 2: Ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibenciltio)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



- 15 Una solución de ácido 1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (380 mg, 1,17 mmol), p-metoxibencilmercaptano (170 µL, 1,22 mmol) y trietilamina (0,70 mL) en CH₃CN (20 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se combinó mediante filtración. La torta se lavó con CH₃CN y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibenciltio)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (252 mg, 46%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02-1,25 (4H, s), 3,50 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,57-3,67 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,00-4,09 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,48 (2H, td, J = 6,1 y 2,4 Hz), 6,75 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, brs), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, td, J = 7,3 y 1,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,3 y 1,8 Hz), 8,51 (1H, s), 15,03 (1H, brs).

Etapas 3: Ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-mercapto-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



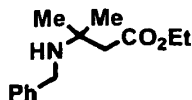
- 30 Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibenciltio)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (290 mg, 0,525 mmol) y ácido trifluoroacético (1,5 mL) en anisol (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 mL), luego se agregó NaHCO₃ saturado ac. hasta pH = 7. El precipitado resultante se combinó mediante filtración. La recristalización de la torta a partir de MeOH (30 mL) proporcionó ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-mercapto-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico como un sólido amarillo claro (155 mg, 68%).

- 35 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,15 (4H, m), 3,50 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,57-3,68 (2H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 6,42-6,52 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,06 (1H, brs), 7,36 (1H, td, J = 6,7 y 1,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,5 y 1,2 Hz), 8,53 (1H, s), 14,63 (1H, brs).

HRESIMS (+) 433,11553 (Calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₃S, 433,11459).

Ejemplo 17: Ácido 9-amino-10-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-11-[2-(2-piridilamino)etilamino]-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico

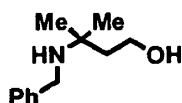
Etapla 1: 3-Bencilamino-3-metilbutirato de etilo



- 5 A una solución de 3,3-dimetilacrilato de etilo (19,3 g, 0,151 mol) en EtOH (150 mL) se agregó bencilamina (16,2 g, 0,151 mol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La destilación del residuo proporcionó 3-bencilamino-3-metilbutirato de etilo como un aceite incoloro (7,48 g, 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (6H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,51 (2H, s), 3,72 (2H, s), 4,14 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,20-7,38 (5H, m).

- 10 Etapla 2: 3-Bencilamino-3-metil-1-butanol



- 15 A una solución de 3-bencilamino-3-metilbutirato de etilo (7,35 g, 31,2 mmol) en THF (150 mL) se agregó LiAlH_4 (2,40 g, 63,2 mmol) en porciones a 0°C durante 0,5 h y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y luego se agregó por goteo un poco de agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y luego se concentró al vacío. La cromatografía instantánea ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 5:1$) del residuo proporcionó 3-bencilamino-3-metil-1-butanol como un aceite amarillo claro (3,91 g, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (6H, s), 1,66 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,76 (2H, s), 3,88 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,22-7,35 (5H, m).

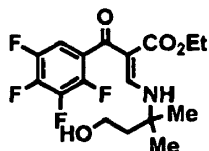
- 20 Etapla 3: 3-amino-3-metil-1-butanol



- 25 A una solución de 3-bencilamino-3-metil-1-butanol (3,86 g, 20,0 mmol) en EtOH (80 mL) se agregó 10% Pd-C (400 mg) y la mezcla se agitó bajo 5 kgf/cm^2 de gas H_2 a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La destilación del residuo proporcionó 3-amino-3-metil-1-butanol como un aceite incoloro (2,00 g, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (6H, s), 1,59 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,63-2,76 (3H, br), 3,85 (2H, t, $J = 5,5$ Hz).

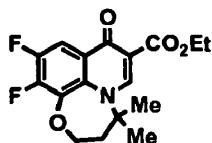
Etapla 4: 2-(2,3,4,5-Tetrafluorobenzoil)-3-[(1-hidroxi-3-metilbutano-3-il) amino]acrilato de etilo



- 30 Una solución agitada de (2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)acetato de etilo (3,73 g, 14,1 mmol), Ac_2O (8,50 mL, 85,7 mmol) y ortoformiato de trietilo (4,70 mL, 28,2 mmol) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. A la mezcla del residuo en tolueno anhidro (50 mL) se agregó 3-amino-3-metil-1-butanol (1,45 g, 14,1 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) muy lentamente a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación. La cromatografía instantánea ($\text{EtOAc}:\text{Hexano} = 1:1$) del residuo proporcionó 2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)-3-[(1-hidroxi-3-metilbutano-3-il)amino]acrilato de etilo como un sólido incoloro (3,91 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (0,6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,08 (2,4H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,46 (6H, d, $J = 3,7$ Hz), 1,64 (1H, brs), 1,87-1,94 (2H, m), 3,87 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,01 (0,4H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,06 (1,6H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,95-7,12 (1H, m), 8,23 (0,8H, d, $J = 14,7$ Hz), 8,26 (0,2H, d, $J = 14,7$ Hz), 10,14 (0,2H, d, $J = 14,1$ Hz), 11,49 (0,8H, d, $J = 14,1$ Hz).

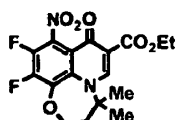
Etapa 5: 10,11-Difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo



A una solución enfriada con hielo de 2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoi)-3-[(1-hidroxi-3-metilbutano-3-il)amino]acrilato de etilo (3,78 g, 10,0 mmol) en DMF (40 mL) se agregó NaH (4 x 200 mg) en porciones durante 2h. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se trató en porciones a 0°C con agua y el precipitado resultante se combinó mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo y luego se secó para proporcionar 10, 11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo (1,13 g, 33%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72 (6H, s), 2,36 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,44 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 10,4 y 8,6 Hz), 8,74 (1H, s).

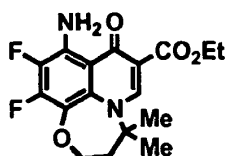
Etapa 6: 10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-9-nitro-8-oxo-4*H*,8*H* pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo



Una solución de 10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo (1,08 g, 3,20 mmol) en H₂SO₄ concentrado (14 mL) se trató en porciones a 0°C con KNO₃ sólido (438 mg, 4,33 mmol). Después de agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. La recrystalización de la torta a partir de DMF (15 mL) proporcionó 10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-9-nitro-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (888 mg, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72 (6H, s), 2,39 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,49 (2H, t, J = 6,1 Hz), 8,78 (1H, s).

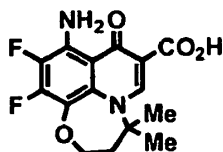
Etapa 7: 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo



Una solución de 10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-9-nitro-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo (860 mg, 2,25 mmol) en DMF (55 mL) se hidrogenó bajo presión atmosférica en 10% Pd/C (172 mg) a 50°C durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOH y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo (351 mg, 44%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,69 (6H, s), 2,22 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,17-4,25 (4H, m), 7,50-7,65 (2H, br), 8,56 (1H, s).

Etapa 8: Ácido 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico

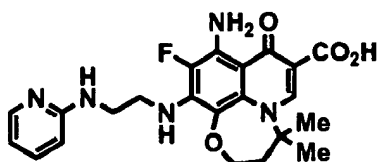


A una mezcla de 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H* pirido[1,2,3-ef]-1,5-benzoxazepina-7-carboxilato de etilo (599 mg, 1,70 mmol) en EtOH (17 mL) se agregó NaOH ac. 2M (8,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó HCl 2N (8,5 mL) y agua. El precipitado

formado se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y luego se secó para proporcionar ácido 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-*ef*]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico (432 mg, 78%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,76 (6H, s), 2,29 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,57 (2H, brs), 8,84 (1H, s), 14,52 (1H, brs).

Etapas 9: Ácido 9-amino-10-fluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-11-[2-(2-piridilamino)etilamino]-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-*ef*]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico



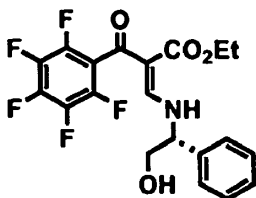
Una solución de ácido 9-amino-10,11-difluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-*ef*]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico (380 mg, 1,17 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (240 mg, 1,75 mmol) y trietilamina (0,25 mL) en DMSO (5 mL) se agitó a 120°C durante 5 h. La mezcla de reacción se agregó en porciones a 0°C con agua helada y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre anhídrido Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron al vacío. La cromatografía instantánea (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) del residuo proporcionó ácido 9-amino-10-fluoro-2,3-dihidro-4,4-dimetil-8-oxo-11-[2-(2-piridilamino)etilamino]-4*H*,8*H*-pirido[1,2,3-*ef*]-1,5-benzoxazepina-7-carboxílico como un sólido amorfo amarillo (300 mg, 58%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,68 (6H, s), 2,13 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,47 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,55-3,64 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,32 (1H, brs), 6,42-6,50 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,10 (2H, brs), 7,32-7,40 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J = 4,9 y 1,2 Hz), 8,62 (1H, s), 15,15 (1H, brs).

HRESIMS (+) 442,18968 (Calculado para C₂₂H₂₅FN₅O₄, 442,18906).

Ejemplo 18: Ácido (R)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7*H*-pirido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

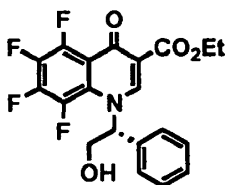
Etapas 1: (R)-2-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoyl)-3-1(2-hidroxi-1-feniletíl) amino]acrilato de etilo



Una solución agitada de (2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)acetato de etilo (8,47 g, 30,0 mmol), Ac₂O (17,0 mL, 0,180 mol) y ortoformiato de trietilo (10,0 mL, 60,1 mmol) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. A la mezcla del residuo en tolueno anhidro (120 mL) se agregó (R)-fenilglicinol (4,12 g, 30,0 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) muy lentamente a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación. La cromatografía instantánea (EtOAc:Hexano = 2:1) del residuo proporcionó (R)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)-3-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]acrilato de etilo como un aceite incoloro (12,3 g, 95%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (0,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,10 (2,5H, t, J = 7,3 Hz), 1,97-2,05 (1H, br), 3,93-4,08 (4H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 7,28-7,49 (5H, m), 8,27 (0,83H, d, J = 14,7 Hz), 8,33 (0,17H, d, J = 14,7 Hz), 10,25-10,32 (0,17H, br), 10,56-10,32 (0,83H, br).

Etapas 2: (R)-5,6,7,8-Tetrafluoro-1,4-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]-4-oxo-3-quinolinacarboxilato de etilo

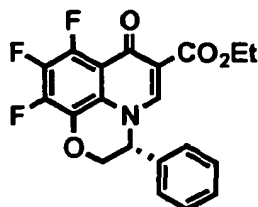


A una solución enfriada con hielo de (R)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)-3-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]acrilato de etilo (2,15 g, 5,01 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NaH (240 mg, 6,00 mmol, 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se trató en porciones a temperatura ambiente durante 18 h con agua. La mezcla

resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron al vacío. La cromatografía instantánea (EtOAc:Hexano = 2:1) del residuo proporcionó más (R)-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-feniletil) amino]-4-oxo-3-quinolinacarboxilato de etilo como un sólido (3,14 g, 37%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,13-4,23 (2H, m), 4,64 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 4,89 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 5,96 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (2H, dd, $J = 7,9$ y 2,4 Hz), 7,32-7,45 (3H, m), 8,54 (1H, s).

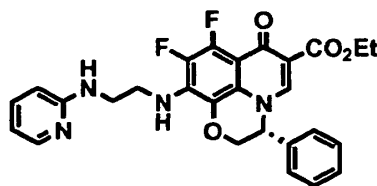
Etapa 3: (R)-8,9,10-Trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



10 A una solución de (R)-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-4-oxo-3-quinolinacarboxilato de etilo (3,10 g, 7,57 mmol) en THF (60 mL) se agregó NaH (364 mg, 9,10 mmol), 60% en aceite y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se trató en porciones a 0°C con agua. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con EtOAc y luego se secó para proporcionar etil(R)-8,9,10-trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (329 mg, 11%) como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,13-4,24 (2H, m), 4,64 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 4,89 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 5,96 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (2H, dd, $J = 7,9$ y 1,8 Hz), 7,33-7,43 (3H, m), 8,54 (1H, s).

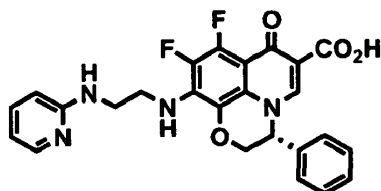
15 Etapa 4: (R)-8,9-Difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



20 Una solución de (R)-8,9,10-tetrafluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,57 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (423 mg, 3,08 mmol) y Et_3N (0,75 mL, 5,38 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se agregó en porciones a 0°C con agua helada y el precipitado resultante se combinó mediante filtración, se lavó con agua. La torta se lavó con EtOH y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar (R)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (656 mg, 50%) como un sólido amarillo claro.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,26-3,45 (4H, m), 3,49-3,59 (2H, m), 4,08-4,19 (2H, m), 4,43 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 4,72 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 5,79 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,34-6,40 (1H, m), 6,40 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,44 (1H, dd, $J = 6,1$ y 4,9 Hz), 6,65 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,10 (2H, dd, $J = 7,8$ y 1,8 Hz), 7,29-7,40 (4H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 5,5$ y 1,2 Hz), 8,32 (1H, s).

Etapa 5: Ácido (R)-8,9-Difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino) etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

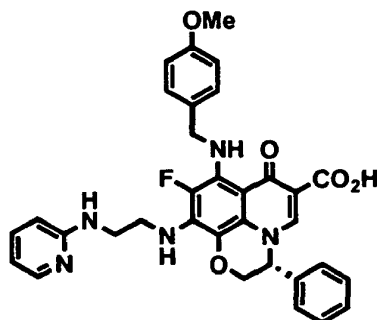


30 A una mezcla de (R)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (627 mg, 1,24 mmol) en EtOH (8 mL) se agregó NaOH ac. 2M (6,20 mL, 12,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó HCl 2N (11,4 mL) y agua. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y luego se secó para proporcionar ácido (R)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (452 mg, 75%) como un sólido amarillo.

35

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,40-3,50 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 11,6 y 3,1 Hz), 4,8 (1H, dd, J = 11,6 y 3,1 Hz), 6,00 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,40-6,52 (2H, m), 6,70-6,84 (1H, br), 6,86-6,95 (1H, br), 7,14 (2H, dd, J = 7,9 y 2,2 Hz), 7,30-7,42 (4H, m), 7,91 (1H, dd, J = 4,9 y 1,2 Hz), 8,70 (1H, s), 15,32 (1H, s).

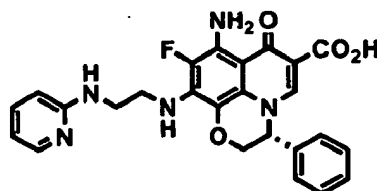
Etapa 6: Ácido (R)-9-Fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido(1,2,3-de)-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



Una solución de ácido (R)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino) etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (432 mg, 0,903 mmol) y 4-metoxibencilamina (400 µL, 4,51 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó a 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó en porciones a 0°C con agua helada y el precipitado resultante se combinó mediante filtración, se lavó con agua. La torta se lavó con EtOH y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar ácido (R)-9-fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (411 mg, 78%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,30-3,40 (2H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,37 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 4,45-4,52 (2H, m), 4,68 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 5,89 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,42-6,48 (1H, m), 6,65 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 7,9 y 1,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30-7,40 (6H, m), 7,92 (1H, dd, J = 4,9 y 1,2 Hz), 8,55 (1H, s), 8,99-9,05 (1H, m).

Etapa 7: Ácido (R)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-(2-(2-piridilamino) etilamino)-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



A una solución de ácido (R)-9-fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (366 mg, 0,614 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó TFA (2,0 mL, 26,9 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A la solución del residuo en DMSO (3 mL) se agregó agua y NaOH ac. 2M para ajustar el pH = 7. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración. A la torta se agregó EtOH (10 mL) y se hirvió en un baño de agua. Se recogió un precipitado y luego se secó para proporcionar ácido (R)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (124 mg, 42%) como un sólido amarillo.

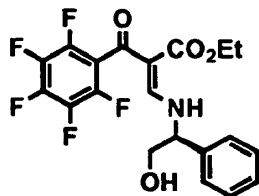
[α]_D²⁴ +130 (c 0,256, DMSO).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,38-3,46 (2H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 4,36 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 5,88 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,30-6,40 (1H, br), 6,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 6,1 y 4,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,85-7,00 (2H, br), 7,14 (2H, dd, J = 7,9 y 1,8 Hz), 7,30-7,42 (4H, m), 7,92 (1H, dd, J = 4,9 y 1,2 Hz), 8,53 (1H, s), 15,27 (1H, s).

HRESIMS (+) 476,17366 (Calculado para C₂₅H₂₃FN₅O₄, 476,17341).

Ejemplo 19: Ácido (S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-12-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

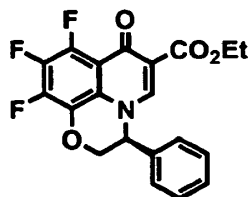
Etapla 1: (S)-2-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoi)-3-[(2-hidroxi-1-feniletil) amino]acrilato de etilo



- 5 Una solución agitada de (2,3,4,5,6-pentafluorobenzoi)acetato de etilo (8,47 g, 30,0 mmol), Ac_2O (17,0 mL, 0,180 mol) y ortoformiato de trietilo (10,0 mL, 60,1 mmol) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. A la mezcla del residuo en tolueno anhidro (120 mL) se agregó (S)-fenilglicinol (4,12 g, 30,0 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) muy lentamente a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación. La cromatografía instantánea (EtOAc:Hexano = 2:1) del residuo proporcionó
- 10 (S)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoi)-3-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]acrilato de etilo como un aceite incoloro (12,6 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (0,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (2,5H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,00-2,10 (1H, br), 3,93-4,08 (4H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 7,28-7,48 (5H, m), 8,27 (0,83H, d, $J = 14,7$ Hz), 8,33 (0,17H, d, $J = 14,7$ Hz), 10,25-10,37 (0,17H, br), 10,57-11,70 (0,83H, br).

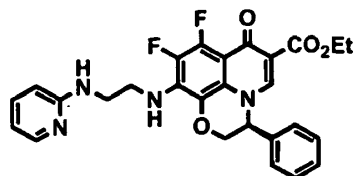
- 15 Etapla 2: (S)-8,9,10-trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



- A una solución de (S)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoi)-3-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]acrilato de etilo (2,15 g, 5,00 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (440 mg, 11,0 mmol, 60% en aceite) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h, a temperatura ambiente durante 1 h y luego se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se trató en porciones a 0°C con agua. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con EtOAc y luego se secó para proporcionar (S)-8,9,10-trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (465 mg, 24%) como un sólido amarillo claro.
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,12-4,23 (2H, m), 4,64 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 4,89 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 5,96 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (2H, dd, $J = 7,3$ y 1,8 Hz), 7,35-7,43 (3H, m), 8,54 (1H, s).

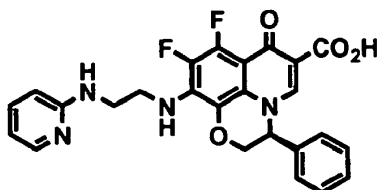
- 25 Etapla 3: (S)-8,9-Difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-12-(2-piridilamino)etilaminol-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



- Una solución de (S)-8,9,10-tetrafluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,57 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (423 mg, 3,08 mmol) y Et_3N (0,75 mL, 5,38 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se agregó en porciones a 0°C con agua helada y el precipitado resultante se combinó mediante filtración, se lavó con agua. La torta se lavó con EtOH y se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar (S)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (849 mg, 65%) como un sólido amarillo claro.
- 30

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,32-3,45 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 4,08-4,20 (2H, t, $J = 2,4$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 4,74 (1H, dd, $J = 11,6$ y 2,4 Hz), 5,80 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,35-6,48 (2H, m), 6,41 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,66 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,12 (2H, dd, $J = 7,9$ y 1,2 Hz), 7,30-7,40 (4H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 4,9$ y 1,2 Hz), 8,33 (1H, s).
- 35

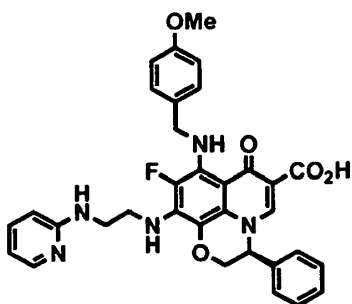
Etapa 4: Ácido (S)-8,9-Difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



5 A una solución de (S)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (800 mg, 1,58 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó NaOH ac. 2M (7,90 mL, 15,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó HCl 2N (15,8 mL) y agua. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con agua y luego se secó para proporcionar 23 (578 mg, 75%) como un sólido amarillo.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,40-3,70 (4H, m), 4,51 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 4,81 (1 H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 6,00 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,50 (3H, t, J = 6,1 Hz), 6,82-6,92 (2H, br), 7,14 (2H, dd, J = 7,3 y 1,8 Hz), 7,27-7,45 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J = 5,5 y 1,2 Hz), 8,70 (1H, s), 15,32 (1H, s).

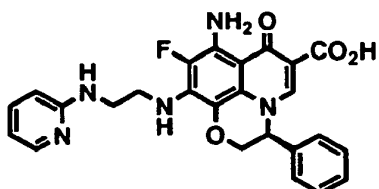
Etapa 5: Ácido (S)-9-fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



15 Una solución de ácido (S)-8,9-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino) etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (560 mg, 1,15 mmol) y 4-metoxibencilamina (520 µL, 5,86 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó en porciones a 0°C a agua helada y el precipitado resultante se combinó mediante filtración, se lavó con agua. La torta se lavó con EtOH, se recogió por filtración y luego se secó para proporcionar ácido (S)-9-fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (390 mg, 57%) como un sólido amarillo claro.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,30-3,43 (2H, m), 3,50-3,62 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,37 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 4,47 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 11,6 y 2,4 Hz), 5,89 (1 H, t, J = 2,4 Hz), 6,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,65 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 7,9 y 1,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30-7,40 (4H, m), 7,92 (1H, dd, J = 4,9 y 1,2 Hz), 8,55 (1H, s), 9,00-9,08 (1H, br), 14,90-15,20 (1H, br).

Etapa 6: Ácido (S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-12-(2-piridilamino) etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



30 A una solución de ácido (S)-9-fluoro-2,3-dihidro-8-(4-metoxibencilamino)-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (355 mg, 0,596 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se agregó TFA (2,0 mL, 26,9 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A la solución del residuo en DMSO (3 mL) se agregó agua y se agregó NaOH ac. 2M para ajustar el pH = 7. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración. La torta se agregó a EtOH (10 mL) y se hirvió en un baño de agua. Se recogió un precipitado y luego se secó para proporcionar ácido (S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (163 mg, 58%) como un sólido amarillo.

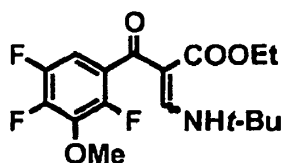
$[\alpha]_D^{25}$ -120 (c 0,26, DMSO).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39-3,49 (2H, m), 3,52-3,62 (2H, m), 4,36 (1H, dd, $J = 11,6$ y $2,4$ Hz), 4,69 (1H, dd, $J = 11,6$ y $2,4$ Hz), 5,88 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,32-6,40 (1H, br), 6,43 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,45 (1H, dd, $J = 6,1$ y $4,9$ Hz), 6,66 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,86-7,00 (2H, br), 7,13 (2H, dd, $J = 8,6$ y $1,8$ Hz), 7,30-7,42 (4H, m), 7,92 (1H, dd, $J = 4,9$ y $1,8$ Hz), 8,53 (1H, s), 15,27 (1H, s).

HRESIMS (+) 476,17735 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_4$, 476,17341).

Ejemplo 20 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico

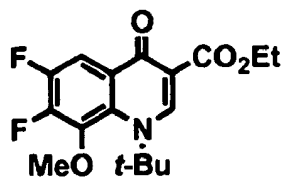
Step1: 3-(terc-Butilamino)-2-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)acrilato de etilo



Una solución de (2,4,6-trifluoro-3-metoxi benzoil)acetato de etilo (40,05 g, 145 mmol), Ac_2O (80 mL, 846 mmol) y ortoformiato de trietilo (48,0 mL, 289 mmol) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. El producto bruto se disolvió en tolueno anhidro (400 mL) y se agregó terc-butilamina (18,0 mL, 171 mmol) muy lentamente a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 10:1) para proporcionar 3-(terc-butilamino)-2-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)acrilato de etilo (42,01g, 81%, E/Z = 1/5) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,43 (9H, s), 3,95-4,10 (5H, m), 6,83-6,91 (1H x 5/6, m), 6,94 (1H x 1/6, m), 8,22 (1H x 5/6, d, $J = 14,0$ Hz), 8,25 (1H x 1/6, d, $J = 14,0$ Hz), 9,78 (1H x 1/6, brd, $J = 13,5$ Hz), 11,28 (1H x 5/6, brd, $J = 13,5$ Hz).

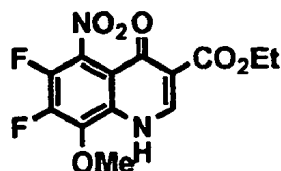
Etapas 2: 1-terc-Butil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de NaH (5,61 g, 140 mmol, 60% en aceite) en DMF (300 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con 3-(terc-butilamino)-2-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)acrilato de etilo (42,02 g, 117 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para proporcionar 1-terc-butyl-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (38,9 g, 98%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,71(9H, s), 3,95 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,39 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,97(1H, t, $J = 8,6$ Hz), 8,82 (1H, s).

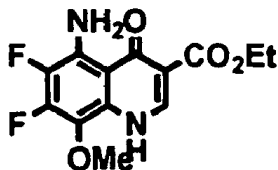
Etapas 3: 6,7-Difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-terc-butyl-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (20,0 g, 58,9 mmol) en H_2SO_4 concentrado (120 mL) se trató en porciones a 0°C con KNO_3 sólido (8,90 g, 88,0 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El sólido resultante se lavó con EtOH, se secó para proporcionar 6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (12,77 g, 66%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,16-4,30 (5H, m), 8,40 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 12,59 (1H, brd, $J = 6,1$ Hz).

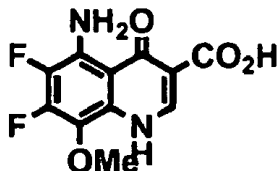
Etapa 4: 5-Amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,50 g, 4,57 mmol) y 10% Pd/C (40,5 mg) en DMF (20 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se recristalizó mediante EtOH y se secó para proporcionar 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (735 mg, 54%) como un sólido marrón claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,47 (2H, brs), 8,20 (1H, s), 11,80 (1H, brs).

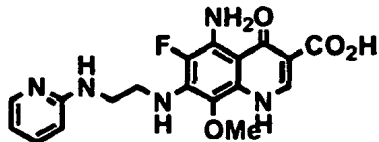
Etapa 5: Ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



Una solución de 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (689 mg, 2,31 mmol) en una mezcla de AcOH-H₂O-H₂SO₄ (6:3:1 v/v, 10 mL) se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con etanol y luego se secó para proporcionar ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (580 mg, 93%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,89 (3H, s), 7,36 (2H, brs), 8,45 (1H, s), 12,76 (1H, brs), 14,72 (1H, s).

Etapa 6: Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



Una solución de ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1,48 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (406 mg, 2,96 mmol) y trietilamina (0,410 mL, 2,94 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó a 100°C. Después de 8 h, a la solución se agregó N-2-piridil-1,2-etanodiamina (102 mg, 0,744 mmol) y trietilamina (0,200 mL, 1,43 mmol) y se agitó a 100°C durante otras 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con etanol. El sólido resultante se recristalizó mediante CH₃CN y se secó para proporcionar ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (132 mg, 23%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,47 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,56-3,64 (5H, m), 6,25-6,34 (1H, m), 6,44-6,51 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,88 (2H, brs), 7,32-7,38 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,28 (1H, s), 12,08 (1 H, brs), 15,31 (1H, s).

HRESIMS (+): 388,14213 (Calculado para C₁₈H₁₉FN₅O₄, 388,14211).

Ejemplo 21 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-bencil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino) etilamino]quinolina-3-carboxílico

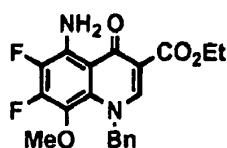
Etapa 1: 1-Bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de NaH (1,17g, 29,3 mmol, 60% en aceite) en DMF (50 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con 6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 24,4 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución se agregó bromuro de bencilo (4,4 mL, 36,9 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 3:1 → 1:1) para proporcionar 1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (2,74g, 27%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27(3H, t, J = 7,3 Hz), 3,74(3H, d, J = 2,4 Hz), 4,24(2H, q, J = 7,3 Hz), 5,82(2H, s), 7,14(2H, d, J = 7,3 Hz), 7,29(1H, t, J = 7,3 Hz), 7,37(2H, t, J = 7,3 Hz), 8,81(1H, s).

Etapa 2: 5-Amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 4,78 mmol) y polvo de hierro (2,67 g, 47,8 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a 90°C durante 5 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se basificó con NaOH ac. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con CH₂Cl₂. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el sólido resultante se lavó con EtOH, se secó para proporcionar 5-amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,12 g, 60%) como un sólido amarillo. P. f. 134-135°C

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,55 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,67 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,78 (2H, brs), 8,55 (1H, s).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico

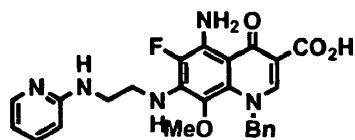


Una solución de 5-amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (601 mg, 1,55 mmol) y NaOH ac. 1M (4,5 mL) en EtOH (10 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó hasta alcanzar pH 7 con HCl 2M y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua, EtOH y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (480 mg, 85%) como un sólido amarillo claro.

P. f. 208-210°C

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (3H, s), 5,76 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,74 (2H, brs), 8,69 (1H, s), 14,49 (1H, brs).

Etapa 4: Ácido 5-amino-1-bencil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



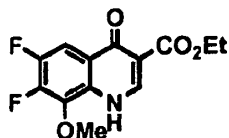
Una solución de ácido 5-amino-1-bencil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (400 mg, 1,11 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (305 mg, 2,22 mmol) y trietilamina (0,310 mL, 2,22 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó a 100°C. Después de 4 h la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con etanol y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-bencil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (285mg, 54%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,40 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,47 (3H, s), 3,50-3,58 (2H, m), 5,71 (2H, s), 6,37-6,45 (2H, m), 6,48 (1H, td, J = 5,5, 1,2 Hz), 6,67 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,04 (2H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,15-7,27 (5H, m), 7,32-7,39 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,77 (1H, s), 15,18 (1H, brs).

HRESIMS (+): 478,1880 (Calculado para $C_{25}H_{25}FN_5O_4$, 478,18906).

Ejemplo 22 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-1-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino) etilamino]quinolina-3-carboxílico

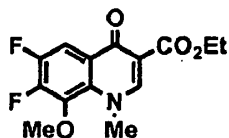
Etapas 1: 6,7-Difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-terc-butil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y ácido trifluoroacético (4,0 mL) se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se vertió en 500 mL de agua helada. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para proporcionar 6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (3,34 g, cuant) como un sólido incoloro.

1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,13 (3H, d, J = 2,4 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 11,0, 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 12,23 (1H, brs).

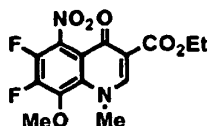
Etapas 2: 1-Metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,53 mmol), yodometano (0,450 mL, 7,23 mmol) y K_2CO_3 (976 mg, 7,06 mmol) en DMF (15 mL) se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para proporcionar 1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (845 mg, 81%) como un sólido incoloro.

1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,02 (3H, s), 4,10 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 8,56 (1H, s).

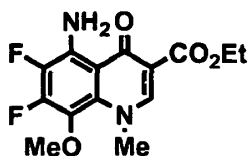
Etapas 3: 1-Metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2,69 mmol) en H_2SO_4 concentrado (7 mL) se trató en porciones a 0°C con KNO_3 sólido (380 mg, 3,76 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El sólido resultante se lavó con EtOH, se secó para proporcionar 1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (765 mg, 83%) como un sólido amarillo claro.

1H -NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,06 (3H, d, J = 1,8 Hz), 4,11 (3H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,3 Hz), 8,63 (1H, s).

Etapas 4: 5-Amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo

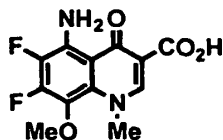


Una solución de 1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (735 mg, 2,15 mmol) y polvo de hierro (600 mg, 10,7 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 80°C durante 8 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se basificó con NaOH ac.. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con CH_2Cl_2 . La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el sólido resultante se lavó con EtOH, se secó

para proporcionar 5-amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (215 mg, 32%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,78 (2H, brs), 8,35 (1H, s).

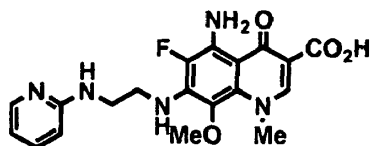
5 Etapa 5: Ácido 5-amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



10 Una solución de 5-amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (203 mg, 0,650 mmol) y NaOH ac. 1M (2 mL) en EtOH (5 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó hasta alcanzar pH 7 con HCl 2M y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (180 mg, 97%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,82 (3H, s), 4,13 (3H, s), 7,68 (2H, brs), 8,70 (1H, s), 14,69 (1H, brs).

Etapa 6: Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-1-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



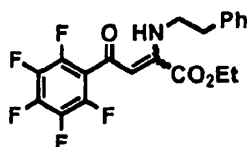
15 Una solución de ácido 5-amino-1-metil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (170 mg, 0,598 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (123 mg, 0,897 mmol) y trietilamina (0,125 mL, 0,897 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó a 100°C. Después de 4 h la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con etanol y se secó para proporcionar ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-1-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (142mg, 59%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,44-3,52 (5H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 4,00 (3H, s), 6,32 (1H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,71 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,20 (2H, brs), 7,32-7,38 (1H, m), 7,96 (1H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 8,49 (1H, s), 15,28 (1H, brs).

HRESIMS (+): 402,15698 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}_4$, 402,15698).

25 Ejemplo 22 (* indica Ejemplos de Referencia): 5-Amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo

Etapa 1: 3-Pentafluorobenzoil-2-(2-fenetilamino)acrilato de etilo

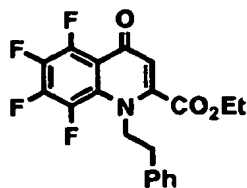


30 Una solución de 2-hidroxi-4-oxo-4-pentafluorofenil-but-2-enoato de etilo (4,95 g, 16,0 mmol) en tolueno (50 mL) y 2-fenetilamina (2,4 mL, 19,1 mmol) se agitó a 70°C. Después de 1,5 h, una solución se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ChromatexNH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co.Ltd.) Hexano: EtOAc 10:1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) para proporcionar 3-pentafluorobenzoil-2-(2-fenetilamino)acrilato de etilo (1,21 g, 18%) como un sólido marrón oscuro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,97 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,78 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,29 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 5,65 (1H, s), 7,20-7,38 (5H, m), 10,77 (1H, brs).

35

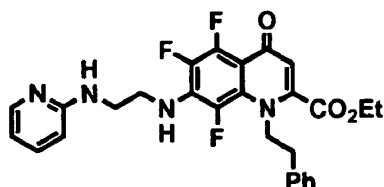
Etapla 2: 5,6,7,8-Tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)quinolina-2-carboxilato de etilo



Una solución de NaH (140 mg, 3,5 mmol, 60% en aceite) en DMF (20 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con 3-pentafluorobenzoi-2-(2-fenetilamino)acrilato de etilo (1,20 g, 2,90 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se acidificó hasta alcanzar pH 4 con HCl 2M. La solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 5:1) para proporcionar 5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)quinolina-2-carboxilato (990 mg, 87%) de etilo como un sólido amarillo.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,44 (1H, s), 6,98 (2H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,19-7,28 (3H, m).

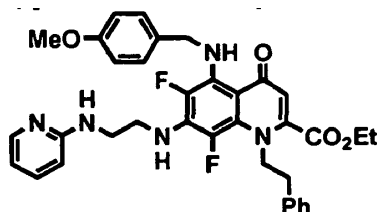
Etapla 3: 5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo



Una solución de 5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)quinolina-2-carboxilato de etilo (987mg, 2,51 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (688 mg, 5,02 mmol) y trietilamina (1,0 mL, 7,17 mmol) en DMSO (25 mL) se agitó a 70°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (797 mg, 62%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,70-3,84 (4H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,73 (1H, brs), 6,33 (1 H, s), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,59-6,73 (2H, m), 6,94-6,99 (2H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 3,7 Hz).

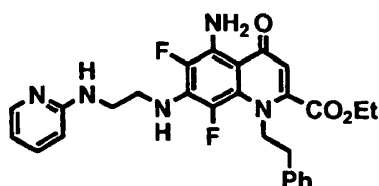
Etapla 4 : 6,8-Difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo



Una solución de 5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (672 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (0,552 mL, 3,96 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,512 mL, 3,95 mmol) en DMSO (12 mL) se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhid. y luego se eliminó el EtOAc. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (607 mg, 73%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,57-3,65 (2H, m), 3,65-3,72 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,28-4,40 (4H, m), 4,53 (2H, dd, J = 6,7, 3,7 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,24 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 7,3, 4,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,18-7,23 (3H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 10,13 (1H, brs).

Etapla 5: 5-amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo

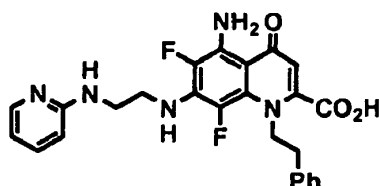


Una solución de 6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (583 mg, 0,929 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhid seguido por la eliminación de CH_2Cl_2 . El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 5-amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (225 mg, 48%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,88 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,65-3,80 (4H, m), 4,34 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,38 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,76 (1H, brs), 5,59 (1H, brs), 6,22 (1H, s), 6,44 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,53-6,65 (3H, m), 7,00 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,15-7,28 (3H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m).

HRESIMS (+):508,21852 (Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$, 508,21602).

Ejemplo 23 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxílico



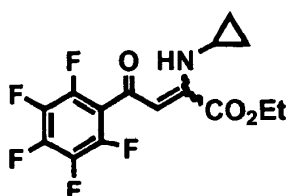
Una solución de 5-amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (206 mg, 0,406 mmol) y NaOH ac. 1M (0,8 mL) en EtOH (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó hasta alcanzar pH 7 con HCl 2M y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con CH_3CN y se secó para proporcionar ácido 5-amino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-fenetil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxílico (183 mg, 94%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,86 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,49 (2H, q, $J = 4,9$ Hz), 3,54-3,60 (2H, m), 4,28 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,87 (1H, s), 6,25 (1H, brs), 6,47-6,56 (2H, m), 6,95 (1H, brs), 7,03 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,12-7,27 (5H, m), 7,41 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz).

HRESIMS (+):480,18397 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$, 480,19472).

Ejemplo 24 (* indica Ejemplos de Referencia): 5-Amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo

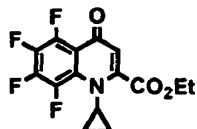
Etapla 1: 2-Ciclopropilamino-3-pentafluorobenzoilacrilato de etilo



Una solución de 2-hidroxi-4-oxo-4-pentafluorofenil-but-2-enoato de etilo (3,00 g, 9,67 mmol) en tolueno(50 mL) y ciclopropilamina (0,8 mL, 11,6 mmol) se agitó a 60°C . Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatex NH-DM2035 (Fuji SislysiaChemical Co.Ltd.) Hexano : EtOAc 5:1) para proporcionar 2-ciclopropilamino-3-pentafluorobenzoilacrilato de etilo (1,13 g, 34%) como un aceite amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,65-0,92 (4H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,61 (1H, s), 10,52 (1H, brs).

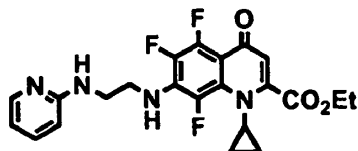
Etapla 2: 1-Ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-2-carboxilato de etilo



- 5 Una solución de NaH (150 mg, 3,75 mmol, 60% en aceite) en DMF (20 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con 2-ciclopropilamino-3-pentafluorobenzoilacrilato de etilo (1,09g, 3,12 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se acidificó hasta alcanzar pH 4 con HCl 2M. La solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 2:1) para proporcionar 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-2-carboxilato de etilo (714 mg, 70%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0,68-0,79 (2H, m), 1,00-1,10 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,45 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,53 (1H, s).

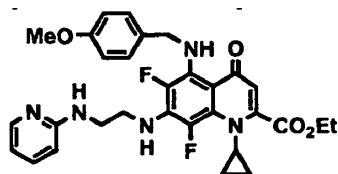
Etapla 3: 1-Ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo



- 15 Una solución de 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-2-carboxilato de etilo (688 mg, 2,09 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (570 mg, 4,16 mmol) y trietilamina (0,87 mL, 6,24 mmol) en DMSO (20 mL) se agitó a 70°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó. El disolvente se retiró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (773 mg, 83%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0,61-0,68 (2H, m), 0,94 (2H, q, J = 6,7 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,67-3,75 (2H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 4,41 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,40-6,48 (2H, m), 6,53 (1H, brs), 6,63 (1H, dd, J = 6,7, 4,9 Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 4,9 Hz).

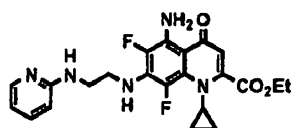
- 25 Etapla 4: 1-Ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo



- 30 Una solución de 1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (705 mg, 1,58 mmol) y trietilamina (0,66 mL, 4,74 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,600 mL, 4,62 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhid. seguido por la eliminación de EtOAc. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (597 mg, 67%) como un sólido amorfo naranja.

- 35 ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0,57-0,65 (2H, m), 0,89 (2H, q, J = 6,7 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,59 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,64-3,70 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,51 (2H, dd, J = 6,1, 3,7 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,27 (1H, brs), 6,35 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,27 (5H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 8,07-8,11 (1H, m), 9,87 (1H, t, J = 6,1 Hz).

Etapa 5: 5-Amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo

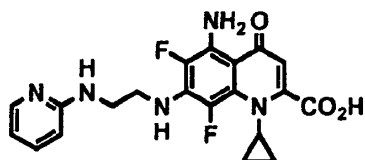


Una solución de 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-5-(4-metoxibencilamino)-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (577 mg, 1,02 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhid seguido por la eliminación de CH_2Cl_2 . El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano : EtOAc 1:1) para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (336 mg, 74%) como un sólido amorfo naranja.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,90 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,41 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,62-3,69 (2H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,41 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,72 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,43 (1H, brs), 6,34 (1H, s), 6,37-6,49 (3H, m), 6,57-6,64 (1H, m), 7,26 (1H, s), 8,11 (1H, d, $J = 4,9$ Hz).

HRESIMS (+): 444,18873 (Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$, 444,18472).

Ejemplo 25 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxílico



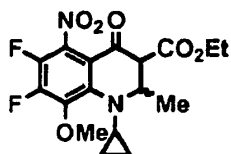
Una solución de 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxilato de etilo (317 mg, 0,715 mmol) y NaOH ac. 1M (1,4 mL) en EtOH (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó hasta alcanzar pH 7 con HCl 2M y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con CH_3CN y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-2-carboxílico (246 mg, 83%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,63 (2H, m), 0,88 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 3,46 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 3,51-3,58 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 6,02 (1H, s), 6,27 (1H, brs), 6,45-6,50 (2Hm), 6,75 (1H, brs), 7,07 (2H, brs), 7,34-7,40 (1H, m), 7,94 (1H, dd, $J = 6,1, 1,8$ Hz).

HRESIMS (+): 416,15765 (Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$, 416,15342).

Ejemplo 26 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico

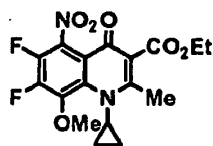
Etapa 1: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (2,50 g, 6,79 mmol) y yoduro cuproso (389 mg, 2,04 mmol) en THF (70 mL), se agregó cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (3,40 mL, 10,2 mmol) bajo atmósfera de argón a -78°C . Después de agitarse a -78°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mL) y se agregó HCl concentrado (30 mL) y se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 20:1 $\rightarrow$ 5:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,44 g, 55%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,47-0,51 (1H, m), 0,57-0,62 (1H, m), 0,70-0,79 (2H, m), 1,17 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,09-3,14 (1H, m), 3,94 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,23-4,38 (2H, m), 4,51 (1H, q, $J = 6,1$ Hz), 11,92 (1H, brs).

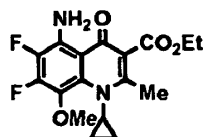
Etapa 2: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,42 g, 3,69 mmol) y dióxido de manganeso (16,1 g, 185 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 5:1 $\rightarrow$ 1:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (225 mg, 16%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,65-0,69 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,35 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,62 (3H, s), 3,64-3,69 (1H, m), 4,12 (3H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

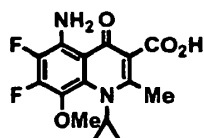
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,523 mmol) y polvo de hierro (175 mg, 3,14 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 90°C durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (200 mg, cuant.) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,62-0,66 (2H, m), 1,11-1,17 (2H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,55 (3H, s), 3,52-3,57 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,60 (2H, brs).

Etapa 4: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico



Una solución de 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (187 mg, 0,531 mmol) y NaOH ac. 1M (1 mL) en EtOH (3 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se agregó HCl 2M hasta alcanzar $\text{pH} < 3$. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico (161 mg, 93%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57-0,69 (2H, m), 1,04-1,16 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80-3,85 (1H, m), 7,42 (2H, brs), 14,98 (1H, brs).

Etapa 5: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



Una solución de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico (140 mg, 0,432 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (88,9 mg, 0,648 mmol) y trietilamina (0,0903 mL, 0,648 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. A la mezcla de reacción, se agregaron agua y NH_4Cl para neutralizar y la suspensión se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía preparativa de capa

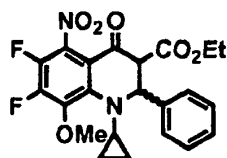
fina (Hexano: EtOAc 1:4) para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-2-metil-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (79,9 mg, 42%) como un sólido amorfo amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39-0,70 (2H, m), 0,79-1,33 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,45-3,50 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 6,35 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,45-6,48 (2H, m), 6,70 (1H, 1, J = 5,5 Hz), 6,97 (2H, brs), 7,35 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,5, 1,8 Hz), 16,08 (1H, brs).

HRESIMS (+): 442,18898 (Calculado para C₂₂H₂₄FN₃O₄, 442,18906).

Ejemplo 27 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenil-7-[2-(2-piridilamino)etilaminol]quinolina-3-carboxílico

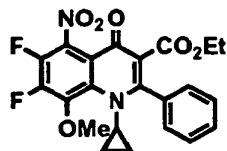
Etapas 1: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 8,15 mmol) y yoduro cuproso (467 mg, 2,45 mmol) en THF (80 mL), se agregó bromuro de fenilmagnesio 2 M en THF (6,10 mL, 12,2 mmol) bajo atmósfera de argón a -78°C. Después de agitarse a -78°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (400 mL) y se agregó HCl concentrado (40 mL) y se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 40:1 → 10:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (3,09 g, 85%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,56-0,62 (1H, m), 0,73-0,91 (3H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,69 (3H, d, J = 1,2 Hz), 4,21-4,32 (2H, m), 5,53 (1H, s), 7,22-7,31 (5H, m), 12,20 (1H, brs).

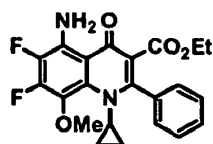
Etapas 2: 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo



Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 5,82 mmol) y dióxido de manganeso (39,0 g, 449 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 5:1 → 1:1) para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (1,05 g, 41%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,45-0,49 (2H, m), 0,69-0,74 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,48-3,54 (1H, m), 4,01 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,19 (3H, d, J = 3,1 Hz), 7,47-7,56 (5H, m).

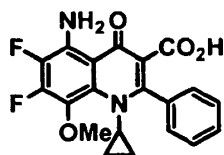
Etapas 3: 5-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo



Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (1,05 g, 2,36 mmol) y polvo de hierro (793 mg, 14,2 mmol) en AcOH (25 mL) se agitó a 90°C durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó agua y el producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-2-fenil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (1,00 g, cuant.) como un sólido amorfo amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,41-0,45 (2H, m), 0,62-0,68 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,38-3,44 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,01 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,67 (2H, brs), 7,45-7,56 (5H, m).

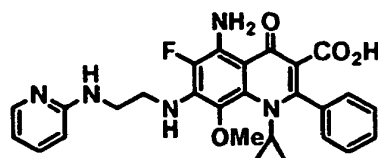
Etapa 4: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxílico



Una solución de 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxilato de etilo (980 mg, 2,36 mmol) y NaOH ac. 1M (5 mL) en EtOH (15 mL) se agitó a 50°C durante 24 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se agregó HCl 2M hasta alcanzar pH<3. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 5:1 → 1:1) para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxílico (574 mg, 63%) como un sólido amorfo amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39-0,48 (2H, m), 0,50-0,59 (2H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,85 (3H, s), 7,44-7,63 (7H, m), 13,19 (1H, brs).

Etapa 5: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenil-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



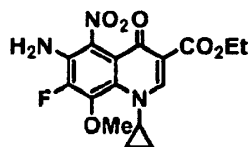
Una solución de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenilquinolina-3-carboxílico (550 mg, 1,42 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (292 mg, 2,13 mmol) y trietilamina (0,297 mL, 2,13 mmol) en DMSO (7 mL) se agitó a 120°C durante 6 h. A la mezcla de reacción, se agregó agua y NH₄Cl para neutralizar y la suspensión se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 1:1 → 1:5) para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-2-fenil-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (356 mg, 50%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,27-0,58 (4H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,56 (3H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 6,28-6,32 (1H, m), 6,44-6,49 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,03 (2H, brs), 7,33-7,37 (1H, m), 7,43-7,54 (5H, m), 7,95 (1H, dd, J = 5,5, 1,8 Hz), 14,50 (1H, brs).

HRESIMS (+): 504,20407 (Calculado para C₂₇H₂₆FN₅O₄, 504,20471).

Ejemplo 28 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico

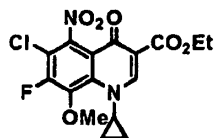
Etapa 1: 6-Amino-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (5,00 g, 13,5 mmol) y carbonato de amonio (11,7 g, 122 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 90°C durante 18 h. Después de que la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el producto bruto se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se lavó con EtOH y se secó para proporcionar 6-amino-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (2,55 g, 52%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98-1,02 (2H, m), 1,16-1,21 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,95-4,00 (1H, m), 4,08 (3H, d, J = 2,4 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,48 (2H, brs), 8,53 (1H, s).

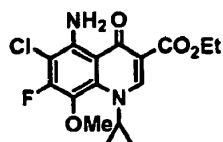
Etapa 2: 6-Cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



A una mezcla de terc-Butil nitrito (0,244 mL, 2,06 mmol) y cloruro de cobre (II) (388 mg, 2,74 mmol) en CH₃CN (7 mL), se agregó 6-amino-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,37 mmol) y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se agregó agua a la mezcla de reacción, el producto bruto se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó sucesivamente con HCl 2M, NaHCO₃ saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se secó para proporcionar 6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (520 mg, 99%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01-1,07 (2H, m), 1,21-1,26 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,01-4,07 (1H, m), 4,13 (3H, d, J = 2,4 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,3 Hz), 8,60 (1H, s).

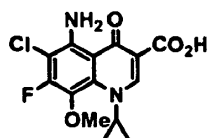
Etapa 3: 5-Amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (240 mg, 0,624 mmol) y polvo de hierro (209 mg, 3,74 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 90°C durante 6 h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. Después de que se agregó agua, el producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.) Hexano: EtOAc 5:1 → 1:1) para proporcionar 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (141 mg, 64%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92-0,96 (2H, m), 1,13-1,18 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,83 (3H, s), 3,90-3,96 (1H, m), 4,38 (2H, q, J = 7,3 Hz), 8,46 (1H, s).

Etapa 4: Ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico



Una mezcla de 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (236 mg, 0,665 mmol) y NaOH ac. 1M (1,06 mL, 1,06 mmol) en EtOH (3 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. A la mezcla de reacción, se agregó agua helada y HCl 2M hasta alcanzar pH<3 y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (204 mg, 94%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-1,03 (2H, m), 1,06-1,13 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,09-4,14 (1 H, m), 8,62 (1H, s), 14,45 (1H, s).

Etapa 5: Ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



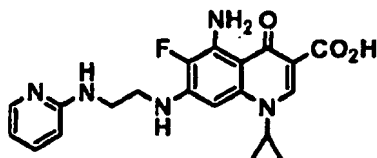
Una solución de ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (180 mg, 0,551 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (113 mg, 0,827 mmol) y trietilamina (0,115 mL, 0,827 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. Después de que la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se agregó AcOH hasta alcanzar pH<3 y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó sucesivamente

con agua y EtOH caliente, se secó para proporcionar ácido 5-amino-6-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (179 mg, 73%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80-0,91 (2H, m), 0,97-1,05 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,48-3,52 (2H, m), 3,65-3,69 (2H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,46-6,64 (2H, m), 7,38-7,52 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,51 (1H, s), 15,04 (1H, s).

HRESIMS (+): 444,14458 (Calculado para C₂₁H₂₂ClN₅O₄, 444,14386).

Ejemplo 29 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



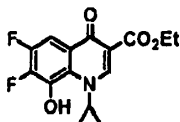
Una solución de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (300 mg, 1,07 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (221 mg, 1,61 mmol) y trietilamina (0,224 mL, 1,61 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se agregó 10% NH₄Cl ac. para neutralizar y la suspensión se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y EtOH caliente, se secó para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (385 mg, 91%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-1,07 (2H, m), 1,16-1,21 (2H, m), 3,39-3,43 (3H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 6,45-6,49 (3H, m), 6,79 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,93-7,00 (1H, m), 7,11 (2H, brs), 7,36 (1 H, td, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,39 (1H, s), 15,46 (1 H, s).

HRESIMS (+): 398,16310 (Calculado para C₂₀H₂₀FN₅O₃, 398,16284).

Ejemplo 30 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico

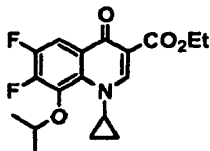
Etapla 1: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 8-(benciloxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 7,51 mmol) en THF (60 mL)-EtOH (10 mL) se hidrogenó bajo presión atmosférica en 10% Pd/C (300 mg) a temperatura ambiente durante 2h. El catalizador se eliminó por filtración en Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se lavó con hexano y se secó para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,10 g, 47%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02-1,11 (4H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,14-4,24 (3H, m), 4,37 (1H, brs), 7,53 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 8,48 (1H, s).

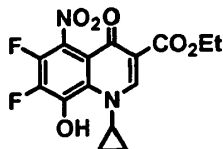
Etapla 2: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,10 g, 3,56 mmol), 2-yodopropano (0,534 mL, 5,34 mmol) y K₂CO₃ (738 mg, 5,34 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 70°C durante 3 h. Después de que se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (611 mg, 49%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94-0,98 (2H, m), 1,06-1,11 (2H, m), 1,25-1,30 (9H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 4,22 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,54-4,60 (1H, m), 7,82 (1H, dd, $J = 10,4, 8,6$ Hz), 8,53 (1H, s).

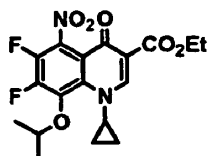
Etapas 3: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



- 5 Una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,71 mmol) en H_2SO_4 concentrado (5 mL) se trató en porciones con KNO_3 sólido (242 mg, 2,39 mmol) a 0°C . Después de agitarse a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (393 mg, 65%) como un sólido marrón claro.

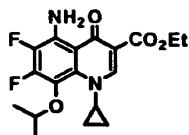
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02-1,10 (4H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,16-4,25 (3H, m), 8,52 (1H, s).

Etapas 4: 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



- 15 Una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (393 mg, 1,11 mmol), 2-yodopropano (0,167 mL, 1,67 mmol) y K_2CO_3 (231 mg, 1,67 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 80°C durante 5 h. Después de que la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el producto bruto se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se lavó con EtOH caliente y se secó para proporcionar 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (237 mg, 54%) como un sólido amarillo claro.
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93-0,98 (2H, m), 1,17-1,22 (2H, m), 1,33-1,42 (9H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,70-4,76 (1H, m), 8,61 (1H, s).

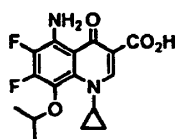
Etapas 5: 5-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



- 25 Una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (222 mg, 0,560 mmol) y polvo de hierro (188 mg, 3,36 mmol) en AcOH (6 mL) se agitó a 90°C durante 5 h. Después de que se agregó agua, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 5:1 $\rightarrow$ 1:1) para proporcionar 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (141 mg, 69%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,83-0,87 (2H, m), 1,08-1,13 (2H, m), 1,25 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,89-3,95 (1H, m), 4,21-4,27 (1H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,85 (2H, brs), 8,45 (1H, s).

Etapas 6: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico

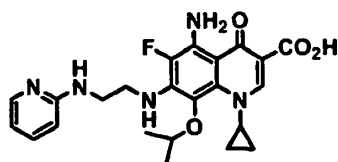


- 35 Una solución de 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (125 mg, 0,341 mmol) y NaOH ac. 1M (0,5 mL) en EtOH (1,5 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. Después de que se agregó HCl 2M a la mezcla de reacción hasta alcanzar $\text{pH} < 3$, el producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera,

se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se secó al vacío para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (113 mg, 98%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88-0,92 (2H, m), 1,03-1,08 (2H, m), 1,19 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,07-4,12 (1H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 7,59 (2H, brs), 8,61 (1H, s), 14,49 (1H, brs).

Etapas 7: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico



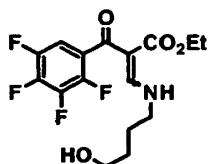
Una solución de ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico (100 mg, 0,296 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (60,9 mg, 0,444 mmol) y trietilamina (0,0619 mL, 0,444 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. Después de que la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se agregó NH_4Cl y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con agua. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía preparativa de capa fina (Hexano: EtOAc 1:4) para proporcionar ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-isopropoxi-4-oxo-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]quinolina-3-carboxílico (80,6 mg, 60%) como un sólido amorfo amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72-0,92 (2H, m), 0,96-1,11 (2H, m), 1,15 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,54-3,58 (2H, m), 3,65-3,72 (2H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 6,06-6,12 (1H, m), 6,53-6,56 (2H, m), 6,75 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 7,17 (2H, brs), 7,43 (1H, td, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 5,5, 1,8$ Hz), 8,51 (1H, s), 15,20 (1H, brs).

HRESIMS (+): 456,20433 (Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$, 456,20471).

Ejemplo 31: Ácido 10-amino-11-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-12-[2-(2-piridilamino)etilamino]-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico

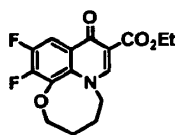
Etapas 1: 3-(4-Hidroxibutilamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoi)acrilato de etilo



Una mezcla de 2,3,4,5-tetrafluorobenzoiacetato de etilo (2,64 g, 10,0 mmol), Ac_2O (2,36 mL, 25,0 mmol) y ortoformiato de trietilo (2,49 mL, 15,0 mmol) se agitó a 130°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. El producto bruto se disolvió en EtOH (50 mL) y se agregó 4-amino-1-butanol (0,972 mL, 10,5 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 17 h, la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 2:1 $\rightarrow$ 1:2) para proporcionar 3-(4-hidroxibutilamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoi)acrilato de etilo (3,53 g, 97%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (3H x 1/5, t, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3H x 4/5, t, $J = 7,3$ Hz), 1,39-1,49 (1H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,69-3,78 (2H, m), 4,02 (2H x 1/5, q, $J = 7,3$ Hz), 4,06 (2H x 4/5, q, $J = 7,3$ Hz), 6,94-7,01 (1H x 4/5, m), 7,06-7,26 (1H x 1/5, m), 8,10-8,15 (1H, m), 9,49-9,66 (1H x 1/5, m), 10,87-11,07 (1H x 4/5, m).

Etapas 2: 11,12-Difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo

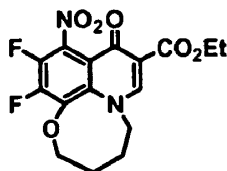


Una mezcla de 3-(4-hidroxibutilamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoi)acrilato de etilo (3,00 g, 8,26 mmol) y K_2CO_3 (2,39 g, 17,3 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a reflujo durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M, se agregó EtOAc y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se eliminó por filtración al vacío, la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano: EtOAc 1: 1

→ EtOAc) para proporcionar 11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (457 mg, 17%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-1,68 (2H, m), 1,93-2,19 (2H, m), 4,06-4,19 (1H, m), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,26-4,40 (1H, m), 4,42-4,62 (1H, m), 5,04-5,23 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 8,57 (1H, s).

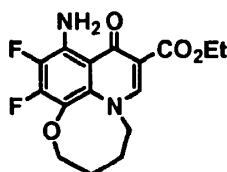
Etapas 3: 11,12-Difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-10-nitro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo



Una solución de 11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (450 mg, 1,39 mmol) en H₂SO₄ concentrado (7 mL) se trató en porciones a 0°C con KNO₃ sólido (197 mg, 1,95 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 50h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-10-nitro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (327 mg, 64%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,58-1,69 (2H, m), 1,93-2,20 (2H, m), 4,16-4,27 (3H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,48-4,66 (1H, m), 5,00-5,27 (1H, m), 8,65 (1H, s).

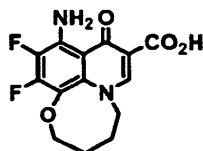
Etapas 4: 10-Amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo



Una suspensión de 11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-10-nitro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (310 mg, 0,842 mmol) y polvo de hierro (282 mg, 5,05 mmol) en AcOH (8 mL) se agitó a 90°C durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, se agregó HCl 1M y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se secó para proporcionar 10-amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (239 mg, 84%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,62 (2H, m), 1,87-2,01 (1H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,12-4,24 (3H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 5,07-5,19 (1H, m), 7,56-8,02 (2H, m), 8,36 (1H, s).

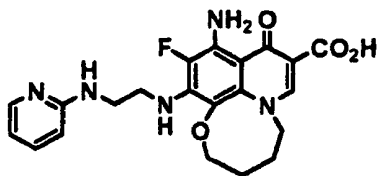
Etapas 5: Ácido 10-amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico



Una mezcla de 10-amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxilato de etilo (220 mg, 0650 mmol) y NaOH ac. 1M (2 mL) en EtOH (4 mL) se agitó a 50°C durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se agregó HCl 2M hasta alcanzar pH<3. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 10-amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico (189 mg, 94%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52-1,64 (2H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,06-2,19 (1H, m), 3,91-4,03 (1H, m), 4,32-4,47 (2H, m), 5,18-5,30 (1H, m), 7,70 (2H, brs), 8,74 (1H, s), 14,72 (1H, brs).

Etapa 6: Ácido 10-amino-11-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-12-[2-(2-piridilamino)etilamino]-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico



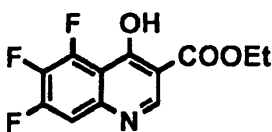
Una solución de ácido 10-amino-11,12-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico (170 mg, 0,548 mmol), N-2-piridil-1,2-etanodiamina (113 mg, 0,822 mmol) y trietilamina (0,115 mL, 0,822 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. saturado y se agitó durante 30min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en CH₂Cl₂-EtOH (3: 1). Después de que el precipitado insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH y se secó para proporcionar ácido 10-amino-11-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-9-oxo-12-[2-(2-piridilamino)etilamino]-9H-pirido[1,2,3-fg]-1,6-benzoxazocina-8-carboxílico (179 mg, 76%) como un sólido amarillo claro.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41-1,55 (2H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J = 14,1, 6,7 Hz), 5,16 (1H, td, J = 12,8, 3,7 Hz), 6,25-6,32 (1H, m), 6,44-6,48 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,21 (2H, brs), 7,35 (1H, td, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 8,48 (1 H, s), 15,33 (1H, brs).

HRESIMS (+): 428,17779 (Calculado para C₂₁H₂₂FN₅O₄, 428,17341).

Ejemplo 32 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]3-quinolina carboxílico

Etapa 1: 5,6,7-Trifluoro-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato de etilo

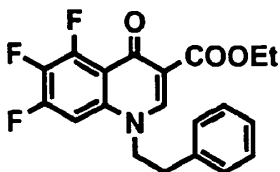


Una mezcla de 3,4,5-trifluoroanilina (5,00 g, 34,0 mmol) y etoximetilenomalonato de dietilo (5,00 mL, 34,0 mmol) se agitó a 120°C durante 1h. Después de enfriar, se agregó éter diisopropílico a la mezcla de reacción y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar [[(3,4,5-trifluorofenil)amino]metileno]malonato de dietilo (8,02 g, 74%) como un polvo blanco.

Una mezcla de [[(3,4,5-trifluorofenil)amino]metileno]malonato de dietilo (7,83 g, 23,1 mmol) y éter de difenilo (20 mL) se agitó a 250°C durante 1h. Después de enfriar, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se suspendieron en hexano y luego se filtraron para proporcionar 5,6,7-trifluoro-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato de etilo (6,27 g, 94%) como un polvo amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 8,52 (1H, s), 12,4 (1H, brs).

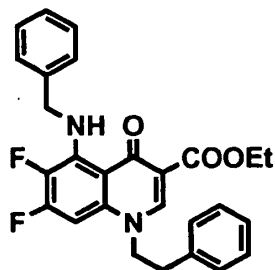
Etapa 2: 5,6,7-Trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo



Una mezcla de 5,6,7-trifluoro-4-hidroxi-3-quinolinacarboxilato de etilo (2,00 g, 7,37 mmol), K₂CO₃ (3,06 g, 22,1 mmol) y bromuro de 2-feniletilo (1,50 mL, 11,1 mmol) en DMF (16 mL) se agitó a 90°C durante 27 h y se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con CHCl₃, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (EtOAc: MeOH 10:1) proporcionó 5,6,7-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo (913 mg, 33%) como un polvo amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,28-4,35 (4H, m), 7,02 (1H, ddd, J = 11,6, 6,1, 2,4 Hz), 7,06-7,08 (2H, m), 7,27-7,34 (3H, m), 8,02 (1H, s).

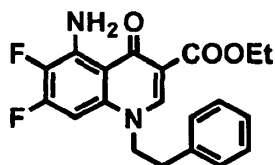
Etapa 3: 5-Bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo



Una suspensión de 5,6,7-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo (891 mg, 2,37 mmol), bencilamina (285 μ L, 2,61 mmol) y trietilamina (991 μ L, 7,11 mmol) en tolueno (16 mL) se calentó a 100°C durante 1,5 h, se calentó bajo reflujo durante 1 h y se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con CHCl_3 , la mezcla se lavó con agua, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró al vacío. La recristalización del residuo a partir de EtOH proporcionó 5-bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo (941 mg, 86%) como un polvo amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,29 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,30 (1H, dd, J = 12,2, 6,1 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,22-7,39 (10H, m), 7,88 (1H, s), 11,2 (1H, brs).

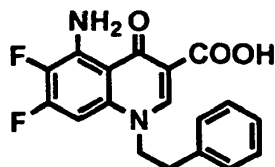
Etapa 4: 5-Amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo



A una suspensión de 5-bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo (700 mg, 1,51 mmol) en una mezcla de EtOH (2 mL) y AcOH (2 mL), se agregó 10% Pd-C (70,0 mg), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en AcOH (2 mL), se agregó una suspensión de 10% Pd-C (70 mg) en AcOH (2 mL), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración y se lavaron con DMF, el filtrado y lavado combinado se concentró al vacío. La trituración del residuo con EtOH proporcionó 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato de etilo (499 mg, 89%) como un polvo marrón claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,12 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 12,2, 6,1 Hz), 7,08-7,10 (2H, m), 7,26-7,34 (3 H, m), 7,93 (1H, s).

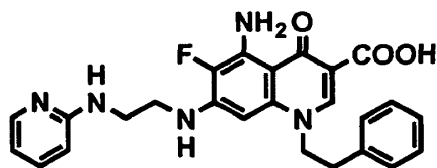
Etapa 5: Ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolina carboxílico



A una suspensión de 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolinacarboxilato (458 mg, 1,21 mmol) en una mezcla de AcOH (1,8 mL) y agua (1,5 mL), se agregó H_2SO_4 (0,3 mL), toda la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se suspendieron en agua, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletíl)-3-quinolina carboxílico (401 mg, 95%) como un polvo amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,10-7,21 (4H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,87 (2H, br), 8,52 (1H, s), 14,6 (1H, s).

Etapa 6: Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-3-quinolina carboxílico



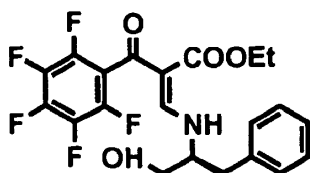
Una suspensión de ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletil)-3-quinolina carboxílico (101 mg, 0,292 mmol), 2-(2-piridilamino)etilamina (60,2 mg, 0,436 mmol) y trietilamina (60,7 μ L, 0,435 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. La recrystalización de los precipitados filtrados a partir de CH_2Cl_2 -EtOH proporcionó ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(2-feniletil)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-3-quinolina carboxílico (103 mg, 76%) como un polvo marrón claro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,44-3,54 (4H, m), 4,53 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,19 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,43-6,48 (2H, m), 6,78 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,94 (1H, br), 7,11-7,24 (7H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 5,5, 1,2 Hz), 8,34 (1H, s), 15,4 (1H, s).

HREIMS (+): 464,19140 (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3$, 462,1941H).

Ejemplo 33: Ácido (3S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

Etapa 1: 3-[(2S)-Hidroxi-3-fenilprop-2-ilamino]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)acrilato de etilo

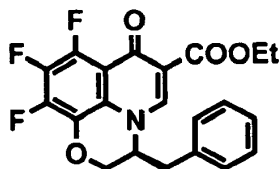


Una mezcla de (2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)acetato de etilo (2,01 g, 7,09 mmol), ortoformiato de trietilo (2,40 mL, 14,4 mmol) y anhídrido acético (2,0 mL) se calentó bajo reflujo durante 4,5 h y se concentró al vacío. A una solución del residuo en tolueno (10 mL), se agregó una solución de L-fenilalaninol (1,18 g, 7,80 mmol) en tolueno (10 mL) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, toda la mezcla se dejó reposar 2 días y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (hexano: EtOAc 1:1) proporcionó 3-[(2S)-1-hidroxi-3-fenilprop-2-ilamino]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)acrilato de etilo (2,13 g, 67%) como un aceite amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80 (1H, t, J = 4,9 Hz), 2,92-3,08 (2H, m), 3,68-4,04 (5H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 14,1 Hz), 11,1 (1H, br).

$[\alpha]_D^{25}$ -195° (c 0,708, CHCl_3).

Etapa 2: (3S)-8,9,10-Trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo

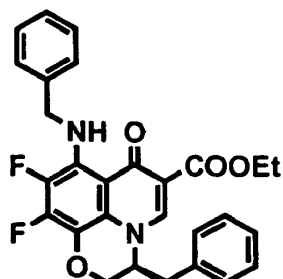


A una suspensión de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 397 mg, 9,92 mmol) en DMF (20 mL), se agregó solución de 3-[(2S)-1-hidroxi-3-fenilprop-2-ilamino]-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)acrilato de etilo (2,00 g, 4,51 mmol) en DMF (5mL), toda la mezcla se agitó a 90°C durante 3h y se concentró al vacío. Después de agregar agua al residuo, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se suspendieron en agua, se filtraron y se secaron al vacío. La trituración del precipitados con CH_2Cl_2 -EtOH proporcionó (3S)-8,9,10-trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (468 mg, 26%) como un polvo amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,04-3,17 (2H, m), 4,25-4,33 (4H, m), 4,58 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,09-7,11 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,79 (1H, s).

$[\alpha]_D^{26}$ -181° (c 0,704, CHCl_3).

Etapa 3: (3S)-8-Bencilamino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo

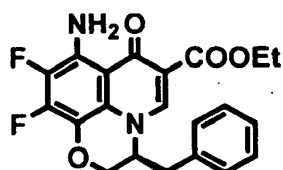


Una mezcla de (3S)-8,9,10-trifluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (400 mg, 0,992 mmol), bencilamina (119 μ L, 1,09 mmol) y trietilamina (415 μ L, 2,98 mmol) en tolueno (8 mL) se calentó bajo reflujo durante 48h y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (EtOAc) proporcionó (3S)-8-bencilamino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (305 mg, 63%) como un producto amarillo amorfo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,02-3,14 (2H, m), 4,10-4,32 (4H, m), 4,44 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,65 (2H, dd, $J = 6,7, 3,7$ Hz), 7,09-7,11 (2H, m), 7,21-7,39 (8H, m), 7,67 (1H, s), 10,3 (1H, br).

$[\alpha]_D^{26} -160^\circ$ (c 0,753, CHCl_3).

Etapa 4: (3S)-8-Amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo

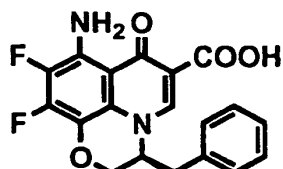


A una suspensión de (3S)-8-bencilamino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (253 mg, 0,515 mmol) en una mezcla de EtOH (2 mL) y AcOH (2mL), se agregó 10% Pd-C (25,0 mg), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en una mezcla de EtOH (1 mL) y AcOH (1 mL), se agregó una suspensión de 10% Pd-C (28,0 mg) en una mezcla de EtOH (1 mL) y AcOH (1 mL), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración y se lavaron con DMF, el filtrado y lavado combinado se concentró al vacío. La tritución del residuo con EtOH proporcionó (3S)-8-amino-9,10-difluoro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (124 mg, 60%) como un polvo marrón claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,04-3,16 (2H, m), 4,13-4,49 (5H, m), 6,65 (2H, br), 7,10-7,12 (2H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,71 (1H, s).

$[\alpha]_D^{26} -224^\circ$ (c 0,701, CHCl_3).

Etapa 5: Ácido (3S)-8-amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

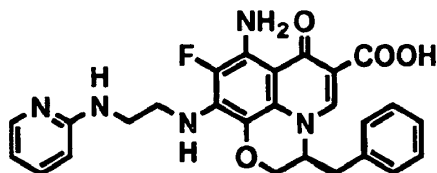


A una suspensión de (3S)-8-amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,250 mmol) en una mezcla de AcOH (0,6 mL) y agua (0,5 mL), se agregó H_2SO_4 (0,1 mL), toda la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se suspendieron en agua, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar ácido (3S)-8-amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (88,0 mg, 95%) como un polvo amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,99 (1H, dd, J = 13,4, 8,6 Hz), 3,10 (2H, dd, J = 13,4, 7,3 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,98 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,15-7,31 (5H, m), 8,33 (1H, s), 14,6 (1H, s).

$[\alpha]_D^{26}$ -204° (c 0,310, CHCl_3).

- 5 Etapa 6: Ácido (3S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



- 10 Una mezcla de ácido (3S)-8-amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (76,9 mg, 0,207 mmol), 2-(2-piridilamino)etilamina (41,8 mg, 0,303 mmol) y trietilamina (42,1 μL , 0,302 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. La recristalización de los precipitados filtrados a partir de CH_2Cl_2 -EtOH proporcionó ácido (3S)-8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-fenilmetil-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (55,4 mg, 55%) como un polvo amarillo.

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,98-3,09 (2H, m), 3,71 (2H, br), 3,82 (2H, br), 3,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,71 (1H, br), 5,75 (1H, br), 6,25 (2H, br), 6,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 6,7, 5,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,31-7,43 (4H, m), 8,07 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 5,5, 1,5 Hz), 15,1 (1H, s).

HRESIMS (+): 490,19342 (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_4$, 490,18906).

$[\alpha]_D^{27}$ -204° (c 0,313, CHCl_3).

Ejemplo 34: Ácido (3R)-8-amino-9-fluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

- 20 Etapa 1: (3R)-9,10-Difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-8-nitro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



- 25 A una solución de (3R)-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (500 mg, 1,53 mmol) en H_2SO_4 (5,0 mL), se agregó KNO_3 (216 mg, 2,14 mmol) bajo enfriamiento con hielo, toda la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar (3R)-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-8-nitro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (453 mg, 80 %) como un polvo marrón claro.

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,18-4,29 (2H, m), 4,53-4,58 (1H, m), 4,67-4,96 (3H, m), 5,15-5,23 (1H, m), 8,73 (1H, s).

Etapa 2: (3R)-8-Amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo



- 35 A una solución de (3R)-9,10-difluoro-3-fluorometil-8-nitro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (357 mg, 0,959 mmol) en DMF (10 mL), se agregó 10% Pd-C (44,5 mg), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. La tritución del residuo con EtOH (5mL) a 50°C proporcionó (3R)-8-

amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (286 mg, 87%) como un polvo marrón.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,14-4,26 (3H, m), 4,54-4,98 (4H, m), 7,38 (2H, br), 8,43 (1H, s).

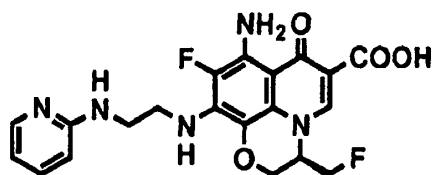
- 5 Etapa 3: Ácido (3R)-8-amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



- 10 Una suspensión de (3R)-8-amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxilato de etilo (270 mg, 0,789 mmol) en una mezcla de H_2SO_4 - H_2O -AcOH (1:5:6, 3 mL) se calentó bajo reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar ácido (3R)-8-amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (237 mg, 96%) como un polvo amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,27-4,32 (1H, m), 4,58-5,19 (4H, m), 7,31 (2H, br), 8,80 (1H, s), 14,6 (1H, s).

- 15 Etapa 4: Ácido (3R)-8-amino-9-fluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



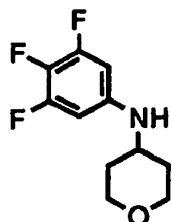
- 20 Una mezcla de ácido (3R)-8-amino-9,10-difluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (200 mg, 0,636 mmol), 2-(2-piridilamino)etilamina (131 mg, 0,955 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,933 mmol) en DMSO (2,0 mL) se agitó a 120°C durante 2,5 h. Después de diluir la mezcla de reacción con 10% MeOH en CHCl_3 , toda la mezcla se lavó con agua y el lavado se extrajo con 10% MeOH en CHCl_3 tres veces. La capa orgánica combinada y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre anhídrido Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (10% MeOH en CHCl_3) proporcionó ácido (3R)-8-amino-9-fluoro-3-fluorometil-2,3-dihidro-7-oxo-10-[2-(2-piridilamino)etilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (184 mg, 67%) como un polvo amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,42-3,46 (2H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 4,50-5,03 (4H, m), 6,36 (1H, br), 6,44-6,48 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,88 (2H, br), 7,33-7,37 (1H, m), 7,94-7,95 (1H, m), 8,54 (1H, s), 15,2 (1H, s).

$[\alpha]_D^{27}$ -86,3° (c 0,501, DMSO).

- 30 Ejemplo 35 (* indica Ejemplos de Referencia): Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-3-quinolina carboxílico

Etapa 1: 4-(3,4,5-Trifluorofenil)aminotetrahidropirano

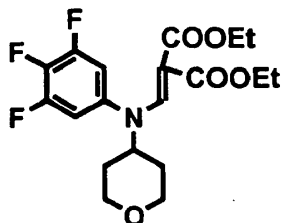


- 35 A una mezcla de 3,4,5-trifluoroanilina (3,70 g, 25,1 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,52 g, 25,1 mmol) y ácido benzoico (3,07 g, 25,1 mmol), se agregó NaBH_4 sódico (0,95 g, 25,1 mmol), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5h. Después de apagar con la mezcla de reacción con NaOH ac. 1M bajo enfriamiento con hielo, toda la mezcla se extrajo con Et_2O . El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre anhídrido Na_2SO_4 , se filtró y

se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (hexano : EtOAc = 3:2) proporcionó 4-(3,4,5-trifluorofenil)aminotetrahidropirano (2,40g, 41%) como un polvo blanco.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,51 (2H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,50 (2H, dt, J = 11,6, 2,4 Hz), 3,57 (1H, br), 4,00 (2H, dt, J = 11,6, 3,1 Hz), 6,11-6,19 (2H, m).

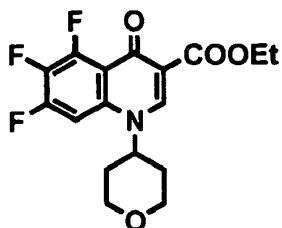
5 Etapa 2: [[N-(3,4,5-Trifluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)amino] metilenol malonato de dietilo



10 Una mezcla de 4-(3,4,5-trifluorofenil)aminotetrahidropirano (500 mg, 2,16 mmol) y etoximetilenomalonato de dietilo (0,32 mL, 2,16 mmol) se agitó a 120°C durante 24h. La cromatografía instantánea de la mezcla de reacción (hexano: EtOAc 2:3) proporcionó [[N-(3,4,5-trifluorofenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metileno]malonato de dietilo (429 mg, 49%) como un aceite amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,73-1,91 (4H, m), 3,39 (2H, dt, J = 11,6, 1,8 Hz), 3,58-3,66 (1H, m), 3,72 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,05 (2H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,77-6,86 (2H, m), 7,62 (1H, s).

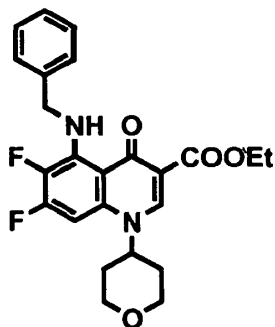
Etapa 3: 5,6,7-Trifluoro-1,4-dihidro-1,4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo



15 A una mezcla de pentaóxido fosforoso (2,95 g, 20,8 mmol) y ácido fosfórico (5,91 g, 41,6 mmol), se agregó [[N-(3,4,5-trifluorofenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metileno]malonato de dietilo (405 mg, 1,01 mmol) a 135°C, toda la mezcla se agitó a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y toda la mezcla se extrajo con CHCl_3 (4 $\times$ 5 mL) y luego 10% MeOH en CHCl_3 (2 $\times$ 5 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (EtOAc: MeOH 10:1) proporcionó 5,6,7-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo (110 mg 38%) como un polvo blanco.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,05-2,20 (4H, m), 3,65 (2H, dt, J = 11,6, 1,8 Hz), 4,24 (2H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,36-4,46 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 11,6, 6,1, 1,8 Hz), 8,54 (1H, s).

25 Etapa 4: 5-Bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo

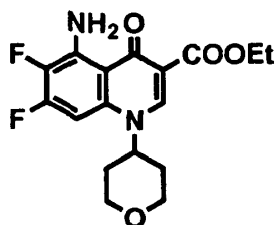


30 Una suspensión de 5,6,7-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato (95,0 mg, 0,267 mmol), bencilamina (0,032 mL, 0,292 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,789 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y toda la mezcla se extrajo con CHCl_3 dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 , se filtraron y luego se concentraron al vacío. La

cromatografía instantánea del residuo (hexano: EtOAc = 1:1) proporcionó 5-bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo (117 mg, 99%) como un polvo amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,05-2,10 (4H, m), 3,59-3,65 (2H, m), 4,19-4,23 (2H, m), 4,31-4,42 (3H, m), 4,71-4,74 (2H, m), 6,34 (1H, dd, $J = 12,8, 6,1$), 7,21-7,38 (5H, m), 8,43 (1H, s), 11,2 (1H, br).

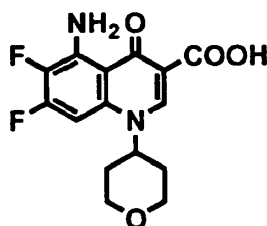
5 Etapa 5: 5-Amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo



10 A una suspensión de 5-bencilamino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo (112 mg, 0,252 mmol) en AcOH (5mL), se agregó 10% Pd-C (11,2 mg), toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Después de que los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (EtOAc) proporcionó 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo (76,5 mg, 86%) como un polvo amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,05-2,12 (4H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 4,20-4,43 (3H, m), 6,40 (1H, dd, $J = 12,8, 6,1$ Hz), 8,48 (1H, s).

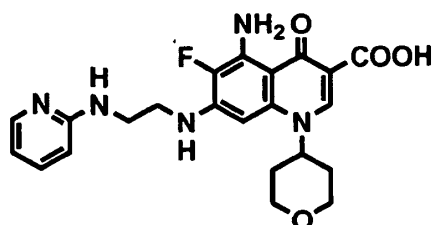
15 Etapa 6: Ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolina carboxílico



20 Una suspensión de 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxilato de etilo (70,0 mg, 0,199 mmol) en una mezcla de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:5:6, 3 mL) se calentó bajo reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados filtrados se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolina carboxílico (51,8 mg, 80%) como un polvo amarillo.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,94-2,01 (4H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 3,96-3,99 (2H, m), 4,83-4,91 (1H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 13,5, 6,1$ Hz), 8,65 (1H, s), 14,7 (1H, s).

25 Etapa 7: Ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-3-quinolina carboxílico

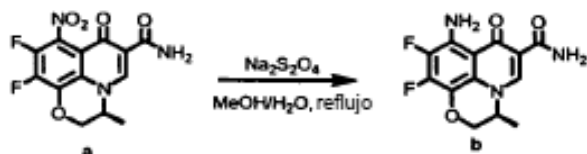


30 Una mezcla de ácido 5-amino-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-quinolinacarboxílico (45,0 mg, 0,139 mmol), 2-(2-piridilamino)etilamina (29,0 mg, 0,211 mmol) y trietilamina (0,029 mL, 0,209 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agitó a 120°C durante 3 h. Después de diluir la mezcla de reacción con 10% MeOH en CHCl_3 , toda la mezcla se lavó con agua y el lavado se extrajo con 10% MeOH en CHCl_3 dos veces. La capa orgánica combinada y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía instantánea del residuo (10% MeOH en CHCl_3) proporcionó ácido 5-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-7-[2-(2-piridilamino)etilamino]-3-quinolina carboxílico (54,0 mg, 88%) como un polvo blanco.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88-2,02 (4H, m), 3,40-3,60 (6H, m), 3,94-3,98 (2H, m), 4,71-4,78 (1H, m), 6,18 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,46-6,51 (2H, m), 6,75 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,94 (1H, br), 7,20 (1H, br), 7,34-7,38 (1H, m), 7,98-7,99 (1H, m), 8,47 (1H, s), 15,5 (1H, s).

MS (ESI^+) m/z 442 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

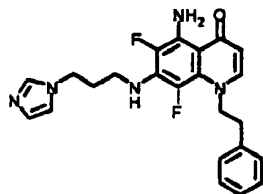
- 5 Ejemplo 36: Preparación de (S)-8-amino-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxamida



- 10 A una suspensión de a (1g, 3,07 mmol) en una mezcla de agua/metanol v/v (15ml/15ml) se agregaron 8 equivalentes de hidrosulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 24,6 mmol, 4,3g). La suspensión se sometió a reflujo durante 5-8 h hasta que todo el material de partida había desaparecido. Al completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregaron 50 mL de agua. Después de 20 minutos, el sólido amarillo claro b se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar 725 mg (80% de rendimiento) de B (95% puro) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

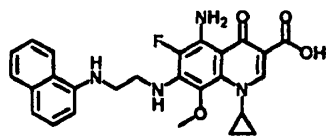
- 15 Muchos otros compuestos se prepararon utilizando procedimientos sintéticos similares a los descritos en los Ejemplos precedentes o modificaciones rutinarias de los mismos. En las Tablas 1 y 2 se enumeran compuestos ejemplares con los datos de su actividad biológica. A continuación se proporcionan datos de la espectroscopía de masas de baja resolución para ciertos compuestos (*indica a Ejemplos de Referencia).

I. (* indica Ejemplos de Referencia) 7-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-5-amino-6,8-difluoro-1-fenetilquinolin-4(1H)-ona



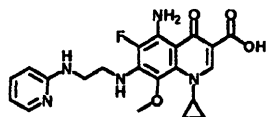
- 20 MS (EP) m/z : 424 ($\text{M}^+ + 1$). (Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$, 423,19)

II. (* indica Ejemplos de Referencia) Ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(2-(naftalen-1-ilamino)etilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



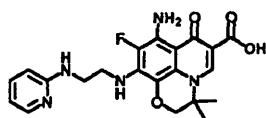
- 25 MS (EP) m/z : 477 ($\text{M}^+ + 1$). (Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$, 476,5)

III. (* indica Ejemplos de Referencia) ácido 5-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



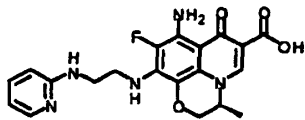
MS (EP) m/z : 428 ($\text{M}^+ + 1$). (Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$, 427,4)

- 30 IV. ácido 8-amino-9-fluoro-3,3-dimetil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



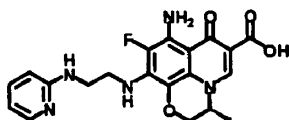
MS (EP) m/z: 428 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{22}FN_5O_4$, 427,43)

V. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



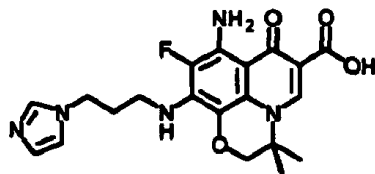
5 MS (EP) m/z: 414 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{20}H_{20}FN_5O_4$, 413,15)

VI. ácido (R)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



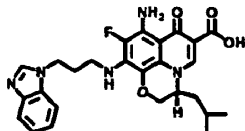
MS (EP) m/z: 414 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{20}H_{20}FN_5O_4$, 413,40)

10 VII. ácido 10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3,3-dimetil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



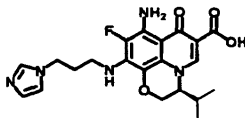
MS (EP) m/z: 416 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{20}H_{22}FN_5O_4$, 415,40)

15 VIII. ácido (S)-10-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-isobutil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



MS (EP) m/z: 494 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{26}H_{28}FN_5O_4$, 493,21)

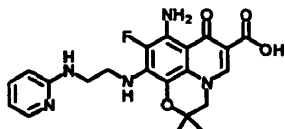
IX. ácido (S)-10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-isopropil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



20

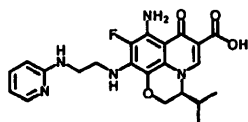
MS (EP) m/z: 430 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{24}FN_5O_4$, 429,44)

X. ácido 8-amino-9-fluoro-2,2-dimetil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



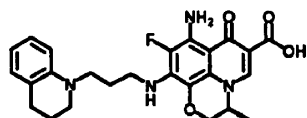
25 MS (EP) m/z: 428 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{22}FN_5O_4$, 427,17)

XI. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-3-isopropil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



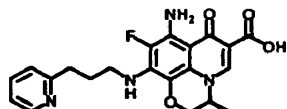
MS (EP) m/z: 442 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{22}H_{24}FN_5O_4$, 441,18)

5 XII. ácido (S)-8-amino-10-(3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propilamino)-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



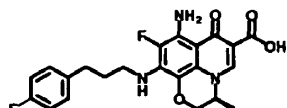
MS (EP) m/z: 467 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{25}H_{27}FN_4O_4$, 466,20)

10 XIII. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(3-(piridin-2-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



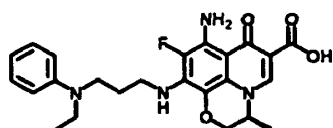
MS (EP) m/z: 413 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{21}FN_4O_4$, 412,15)

XIV. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-10-(3-(4-fluorofenil)propilamino)-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



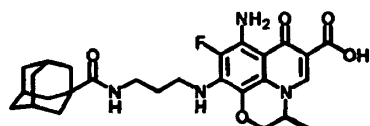
15 MS (EP) m/z: 430 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$, 429,15)

XV. ácido (S)-8-amino-10-(3-(etil(fenil)amino)propilamino)-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico (AX9562)



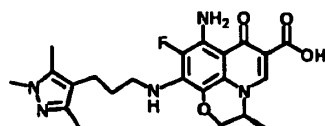
20 MS (EP) m/z: 455 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{24}H_{27}FN_4O_4$, 454,20)

XIV. ácido (S) 8-amino-9-fluoro-2,3-dihidro-7-oxo-3-metil-10-[3-(1-adamantanilcarboxamido)propilamino]-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



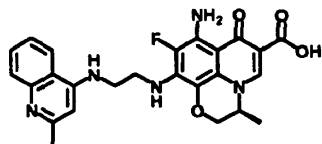
MS (EP) m/z: 513 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{27}H_{33}FN_4O_5$, 512,24)

25 XV. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



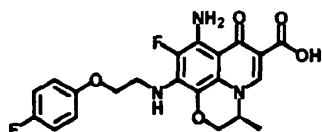
MS (EP) m/z: 444 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{22}H_{26}FN_5O_4$, 443,20)

XVI. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-10-(2-(2-metilquinolin-4-ilamino)etilamino)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



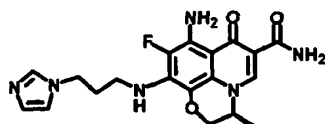
5 MS (EP) m/z: 478 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{25}H_{24}FN_5O_4$, 477,18)

XVII. ácido (S)-8-amino-9-fluoro-10-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico



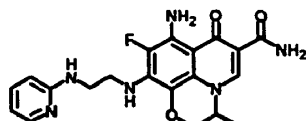
MS (EP) m/z: 432 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_5$, 431,13)

10 XVIII. (S)-10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxamida



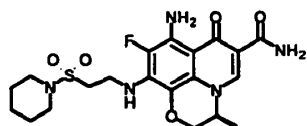
MS (EP) m/z: 401 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{19}H_{21}FN_6O_3$, 400,17)

15 XIX. (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(2-(piridin-2-ilamino)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxamida



MS (EP) m/z: 413 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{20}H_{21}FN_6O_3$, 412,17)

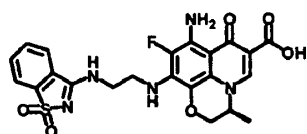
XX. (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(2-(piperidin-1-ilsulfonil)etilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxamida



20

MS (EP) m/z: 468 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{20}H_{26}FN_5O_5S$, 467,16)

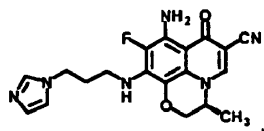
XXI.



MS (EP) m/z: 502 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{22}H_{20}FN_5O_6S$, 501,11)

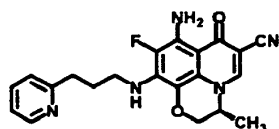
25

XXII. (S)-10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carbonitrilo



MS (EP) m/z: 383 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{19}H_{19}FN_6O_2$, 382,16)

5 XXIII. (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(3-(piridin-2-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carbonitrilo



MS (EP) m/z: 394 ($M^+ + 1$). (Calcd. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2$, 393,16).

Ejemplo 37: Actividad de síntesis de glucógeno en células Hep G2

- 10 Se obtuvieron células Hep G2 de la Colección Japonesa de Recursos Biológicos de Investigación y se cultivaron en un medio de cultivo estándar, un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con baja glucosa que contenía 10% de suero de ternero fetal complementado con 100 U/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomicina en una atmósfera húmeda y con 5% de CO₂ mantenida a 37°C. Las células Hep G2 se cosecharon con 0,25% de solución de tripsina que contenía 1 mM de EDTA y se sembraron en una placa de 12 pocillos a 1×10⁵ células por pocillo.
- 15 Luego de un cultivo de 3 días, las células se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron con DMEM con baja glucosa libre de suero complementado con 100 U/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomicina. Luego de un cultivo de 3 horas, se agregaron los compuestos proporcionados en la presente en varias concentraciones y 2,5 µCi/mL de D-[2-³H]glucosa (PerkinElmer, Boston, Mass., USA.) al DMEM con baja glucosa libre de suero. También se utilizó un testigo con vehículo de DMSO (0,3%, concentración final). El volumen total por pocillo del medio de reacción fue 1,0 mL de DMEM con baja glucosa libre de suero. Después de la incubación a 37°C durante 3 hrs, se retiró el medio y se lavaron las células dos veces con PBS y se agregaron 0,25 mL de KOH 1 N que contenía 0,4 mg/mL de glucógeno portador. Después de la incubación a 37°C durante 30 min, se agregaron 0,25 mL de 48,8% (p/v) de KOH a cada pocillo para la lisis celular. Después de la incubación a 95°C durante 30 min, se agregaron 1,5 mL de 95% (v/v) de etanol al lisado celular. Se precipitó el glucógeno total durante
- 20 toda la noche a -20°C. Los precipitados de glucógeno se recuperaron mediante centrifugación a 19.000×g durante 30 min a 4°C. Los precipitados se lavaron una vez con 1 mL de 70% (v/v) de etanol y se resuspendieron en 0,5 mL de agua. Se evaluó la incorporación de [³H] glucosa utilizando un contador de centelleo líquido (Packard Instrument Co., Meriden, Conn., USA).
- 25

Ejemplo 38: Estudio en animales 1

- 30 Se obtuvieron ratones machos hiperglucémicos obesos (db/db) y ratones delgados (C57BL/6J) de Charles River Laboratories Japan (Yokohama, Japón). A todos los ratones se les proporcionó una dieta estándar (Clea Japan, Tokio, Japón) y agua corriente *ad libitum*. Todos los lineamientos institucionales para el cuidado y uso animal fueron aplicados en este estudio. Los compuestos de prueba se suspendieron en 0,3% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC-Na; Sigma, St. Louis, MO.). Después de 2 hrs de ayuno, los compuestos de prueba (100 mg/kg) se
- 35 administraron oralmente a ratones de 7 semanas de edad db/db. El vehículo (0,3% de CMC-Na) se administró oralmente a los ratones de 7 semanas de edad db/db y a los ratones delgados. Se recolectaron muestras de sangre de la vena de la cola utilizando tubos capilares que contenían EDTA-2K a las 0, 0,5, 1, 2, 4 y 6 hrs después de la administración. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2.500×g durante 5 min y se conservó el plasma separado sobre hielo y analizó en el mismo día. Los niveles de glucosa de plasma se determinaron utilizando la prueba de glucosa CII (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japón). Los resultados se muestran en la Figura 1.
- 40

CHIR99021 es un inhibidor selectivo de enzima GSK3 conocido en la técnica (ver Ring DB *et al.*, Selective GSK-3 inhibitors potentiate insulin activation of glucose transport and utilization *in vitro* and *in vivo*. *Diabetes* 2003, 52(3): 588-595). La Figura 1 muestra la reducción de niveles de glucosa en sangre para estos experimentos en animales para los compuestos 6, 7 (Tabla I) y CHIR99021.

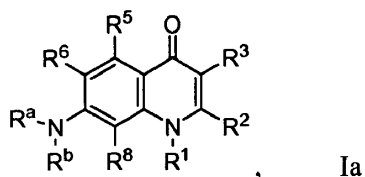
- 45 Ejemplo 39: Estudio en animales 2 (prueba de tolerancia a la glucosa oral)

Se obtuvieron ratones machos Crlj:CD1 (ICR) de Charles River Laboratories Japan (Yokohama, Japón). A todos los ratones se les proporcionó una dieta estándar (Clea Japan, Tokyo, Japón) y agua corriente *ad libitum*. Todos los lineamientos institucionales para el cuidado y uso animal fueron aplicados en este estudio. Los compuestos de prueba se suspendieron en 0,3% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC-Na; Sigma, St. Louis, MO). Después

- de 15-17 hrs de ayuno, el compuesto de prueba (300 mg/kg) o vehículo (0,3% CMC-Na) se administraron oralmente a ratones ICR de 7 semanas de edad. La solución de glucosa (5 g/kg) se administró oralmente 30 min después del tratamiento con el compuesto de prueba. Se recolectaron muestras de sangre de la vena de la cola utilizando tubos capilares que contenían EDTA-2K antes del tratamiento con el compuesto de prueba y a las 0, 0,5, 1 y 2 hrs después de la carga de glucosa. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2.500×g durante 5 min y se conservó el plasma separado sobre hielo y analizó en el mismo día. Los niveles de glucosa en plasma se determinaron utilizando la prueba de glucosa CII (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japón).
- La suma de los niveles de glucosa en plasma 0,5 y 1 hr después de la carga de glucosa se comparó con la del tratamiento con vehículo y los resultados se presentaron como disminución porcentual. Los resultados (promedio de disminución % 0,5 y 1 hr después de la carga de glucosa) para compuestos ejemplares se proporcionan en las Tablas 1 y 2.
- Las realizaciones anteriormente descritas pretenden ser meramente ilustrativas y los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar utilizando no más que experimentos de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos dichos equivalentes se consideran dentro del alcance del objeto reivindicado y están comprendidos por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia:



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 R^1 y R^8 junto con los átomos en los que están sustituidos forman un anillo heteroarilo o heterocíclico sustituido o no sustituido de 5-8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos; en donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan de uno o más Q^0 ;
- Q^0 es halo, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-19} , heteroarilo de 5-15 miembros, aril C_{6-19} alquilo C_{1-6} , ciano, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, azida, amino, nitro, alquilo C_{1-20} , haloalquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;
- 10 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $COOR^{2a}$ o arilo C_{6-19} opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan de uno a cuatro grupos Q^1 ;
- R^{2a} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
- R^3 es H, CN o $C(O)R^{3a}$;
- R^{3a} es OH, $NR^{3b}R^{3c}$, alcoxi C_{1-20} , alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;
- 15 R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;
- R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} , alquino C_{2-20} ;
- R^5 es $NR^{5a}R^{5b}$ o SR^{5a} ;
- R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o COR^{5c} ;
- R^{5c} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- 20 R^6 es halo;
- R^a se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
- R^b es $-(CH_2)_n(NR^c)_mR$, $-(CH_2)_nOR^d$, $-(CH_2)_nS(O)_lR^d$, $-CH(R^j)(CH_2)_n(NR^c)_mR$, $-CH(R^j)(CH_2)_nOR^d$, $o-CH(R^j)(CH_2)_nS(O)_lR^d$;
- R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 25 R es alquilo C_{1-20} , arilo C_{6-19} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros-arilo C_{6-19} fusionados, arilo C_{6-19} -heterociclilo de 3-10 miembros fusionados, $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^eR^e$ o $-CHR^dR^d$;
- cada R^d se selecciona de alquilo C_{1-20} , arilo C_{6-19} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros-arilo C_{6-19} fusionados y arilo C_{6-19} -heterociclilo de 3-10 miembros fusionados;
- 30 cada R^e se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-20} , arilo C_{6-19} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros-arilo C_{6-19} fusionados y arilo C_{6-19} -heterociclilo de 3-10 miembros fusionados;
- R^j es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- n es 0 a 6;
- 35 m es 0 o 1; y
- l es 0 a 2,
- en donde R y R^d están opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de Q^1 ,

en donde cada Q^1 es halo, hidroxi, ciano, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, azida, amino, nitro, alquilo C_{1-20} , haloalquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} , alquino C_{2-20} , arilo C_{6-19} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-20} , haloalcoxi C_{1-20} , COR^{11} u oxo; y

R^{11} es hidroxi, alcoxi C_{1-20} o amino.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R^1 y R^8 junto con los átomos en los que están sustituidos forman un anillo heteroarilo o heterocíclico sustituido o no sustituido de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, en donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan de uno o más Q^0 ;

Q^0 es halo, hidroxi, amino, nitro, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} , alquino C_{2-20} , arilo C_{6-19} o cicloalquilo C_{3-10} ;

10 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H, CN, o $C(O)R^{3a}$;

R^{3a} es OH, $NR^{3b}R^{3c}$, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;

R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;

R^{3c} es hidrógeno, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} o alquino C_{2-20} ;

15 R^5 es amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-6} ;

R^6 es halo;

R^a se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^b es $-(CH_2)_n(NR^c)_mR$ o $-(CH_2)_nOR^d$;

R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R es arilo C_{6-19} , heteroarilo de 5-15 miembros, $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$ o $-C(O)NR^eR^e$;

R^d es alquilo C_{1-20} , arilo C_{6-19} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o cicloalquilo C_{3-10} ;

cada R^e se selecciona de R^d e hidrógeno;

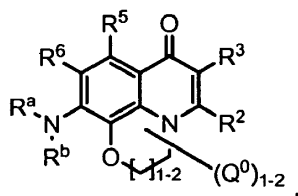
n es 2 o 3; y

m es 0 o 1,

25 en donde R y R^d están opcionalmente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de Q^1 ,

en donde cada Q^1 es halo, hidroxi, ciano, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, azida, amino, nitro, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{2-20} , alquino C_{2-20} , arilo C_{6-19} o cicloalquilo C_{3-10} .

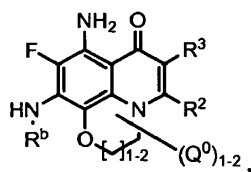
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de fórmula:



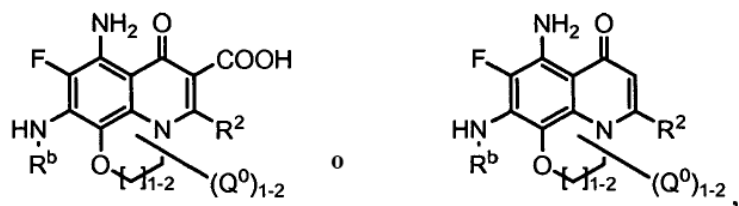
30

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

en donde el compuesto es de fórmula:

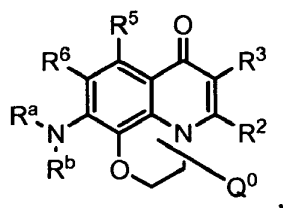


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o
en donde el compuesto es de fórmula:

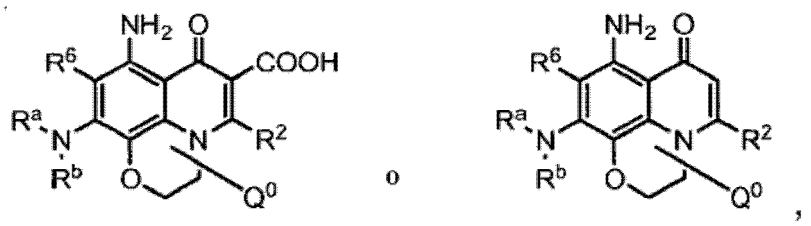


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

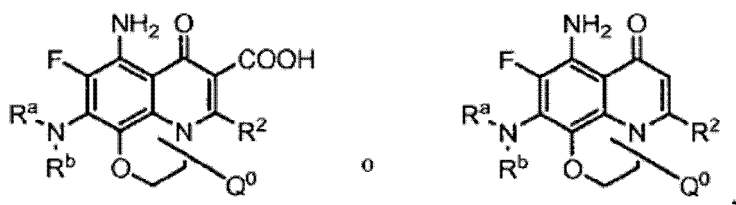
5 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de fórmula:



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o
en donde el compuesto es de fórmula:

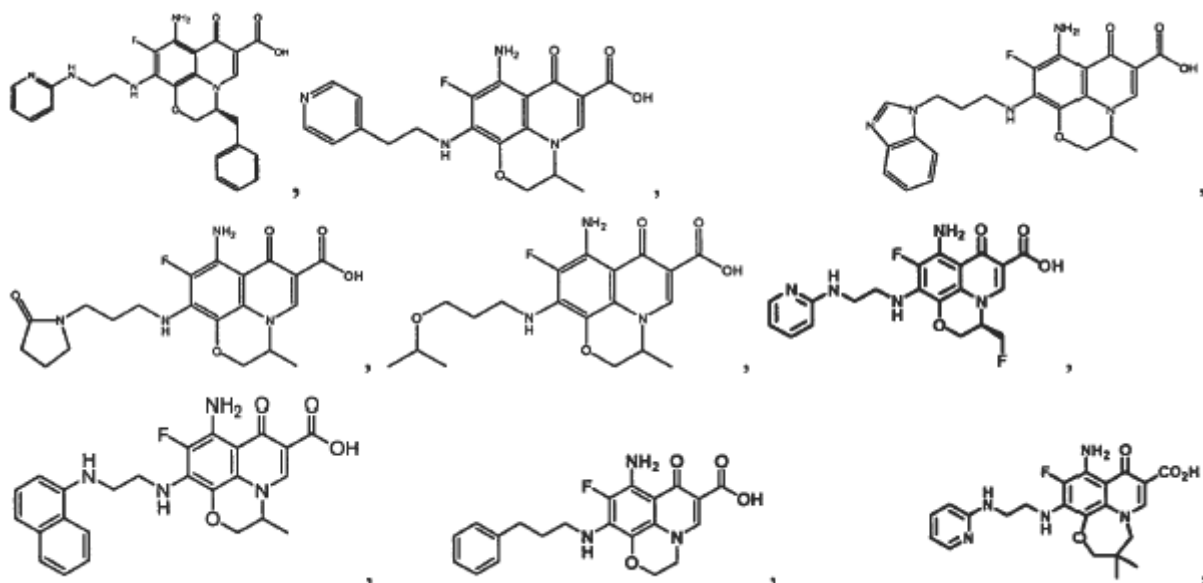


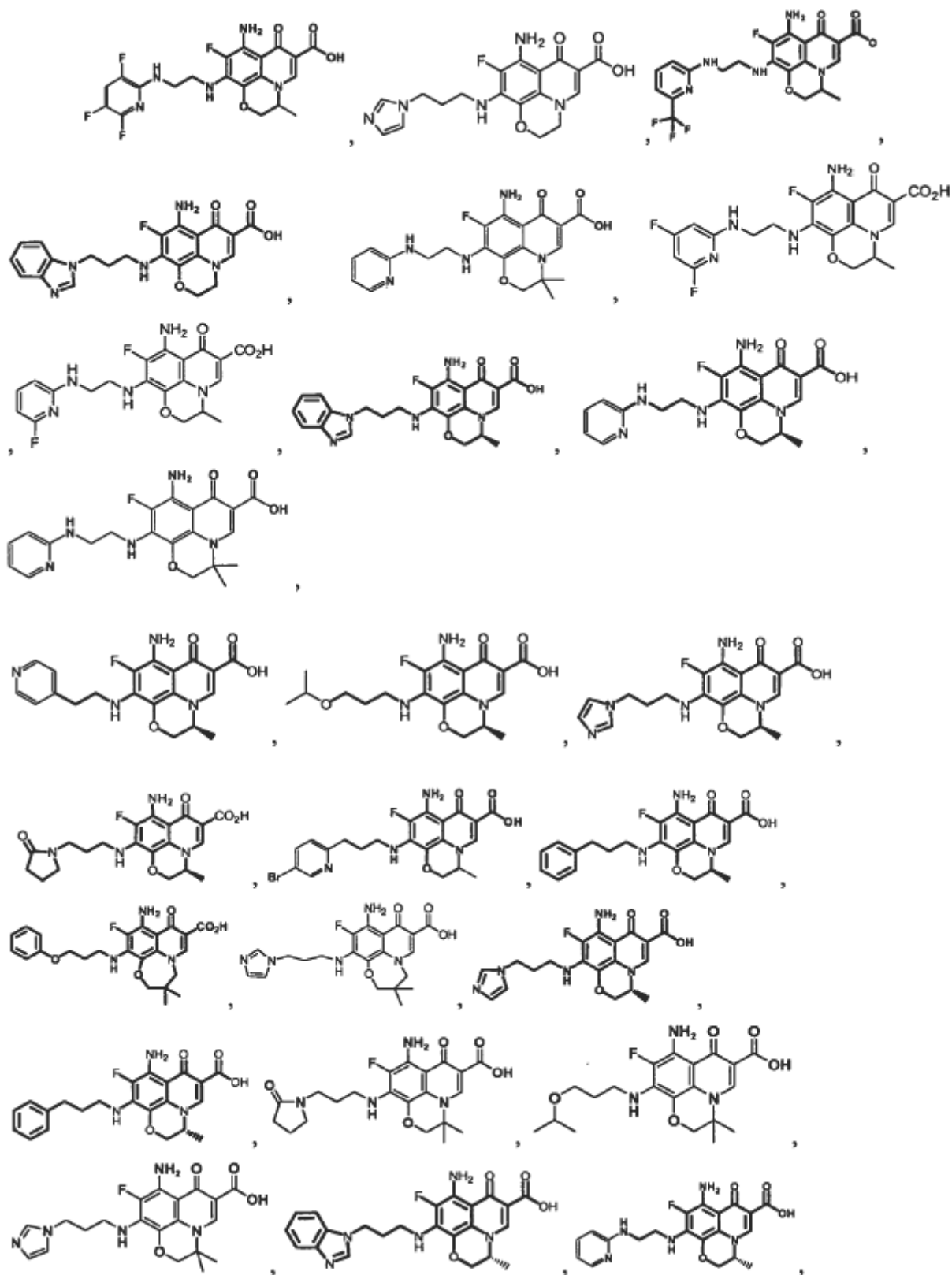
10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o
en donde el compuesto es de fórmula:

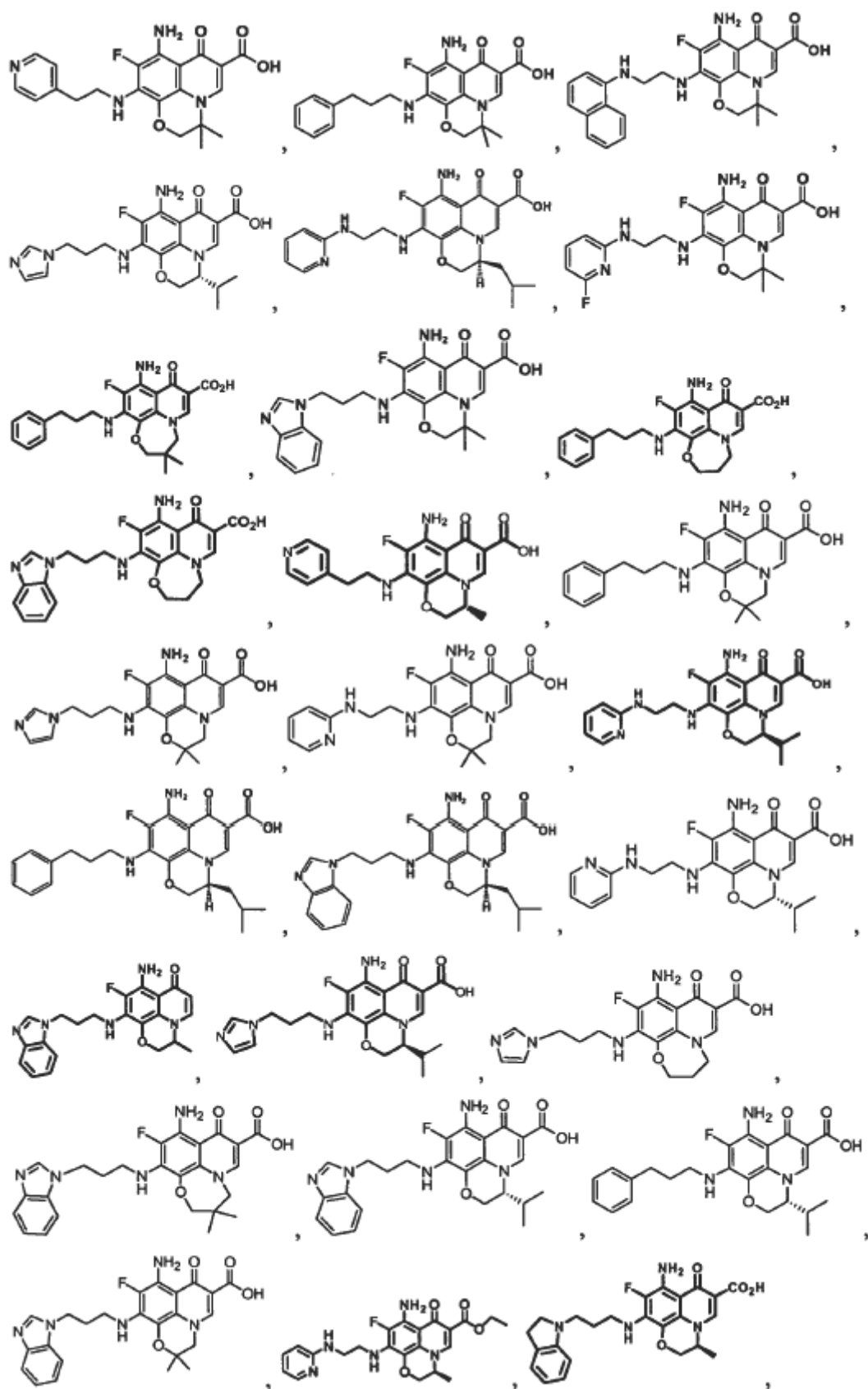


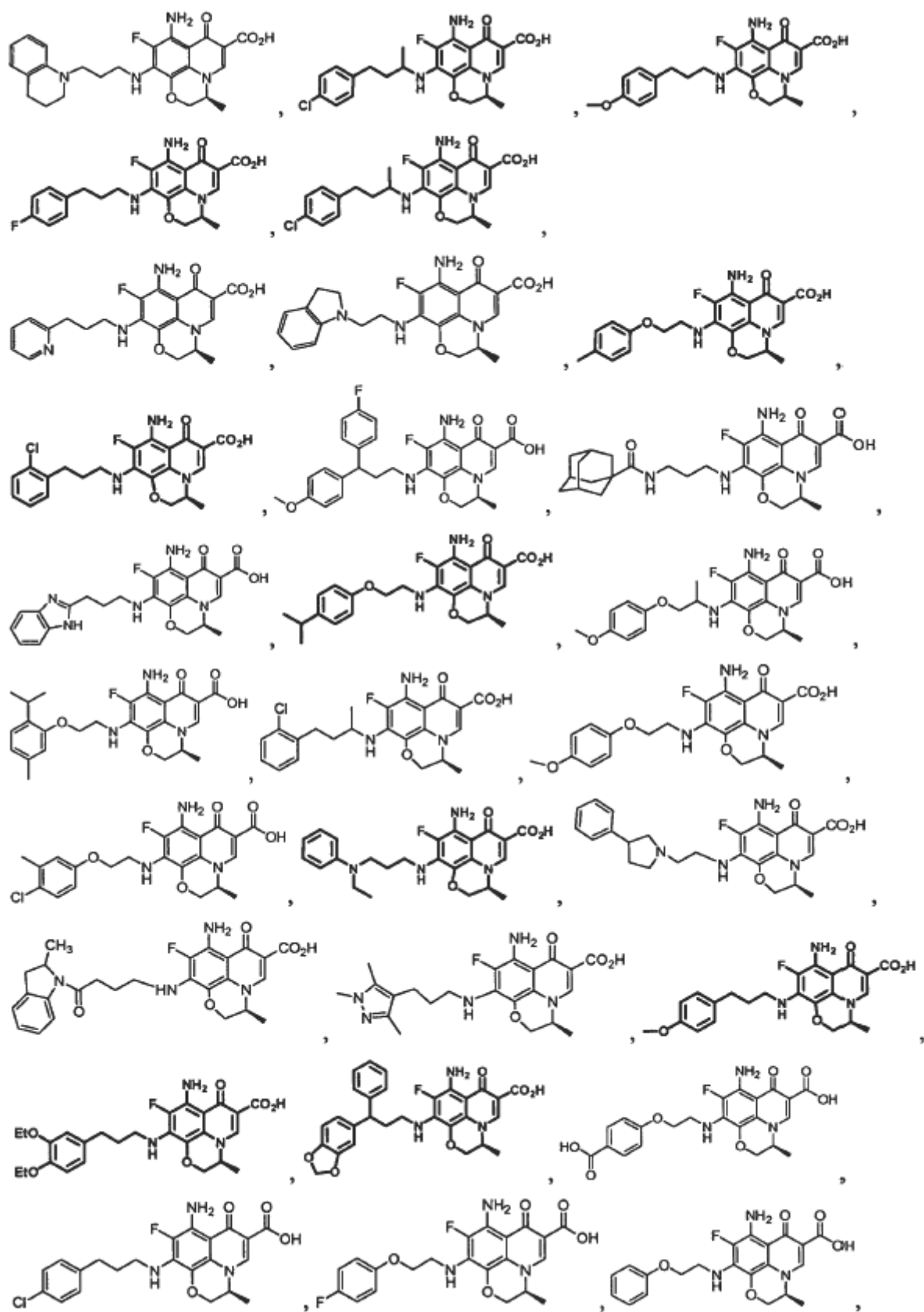
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

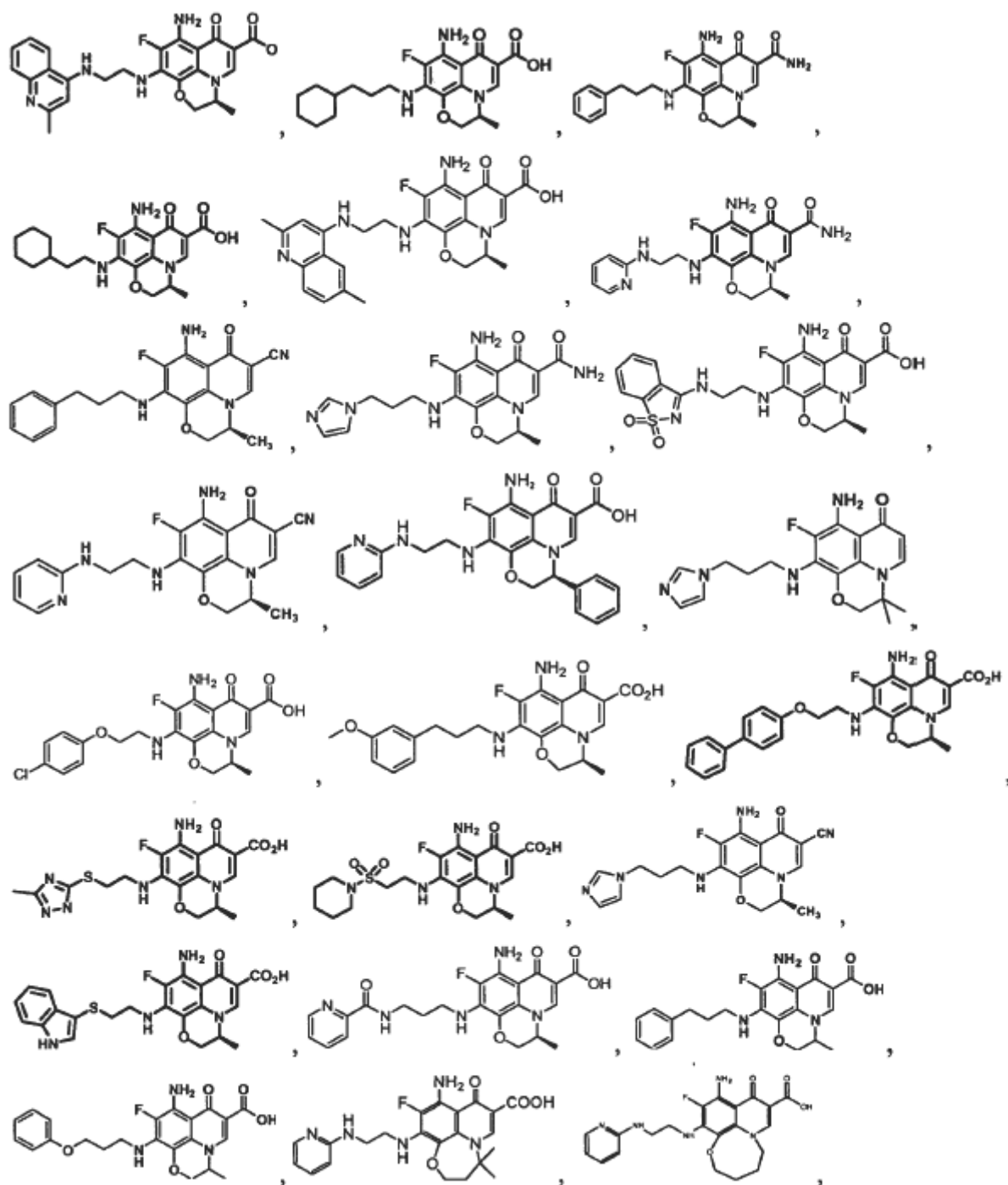
5. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

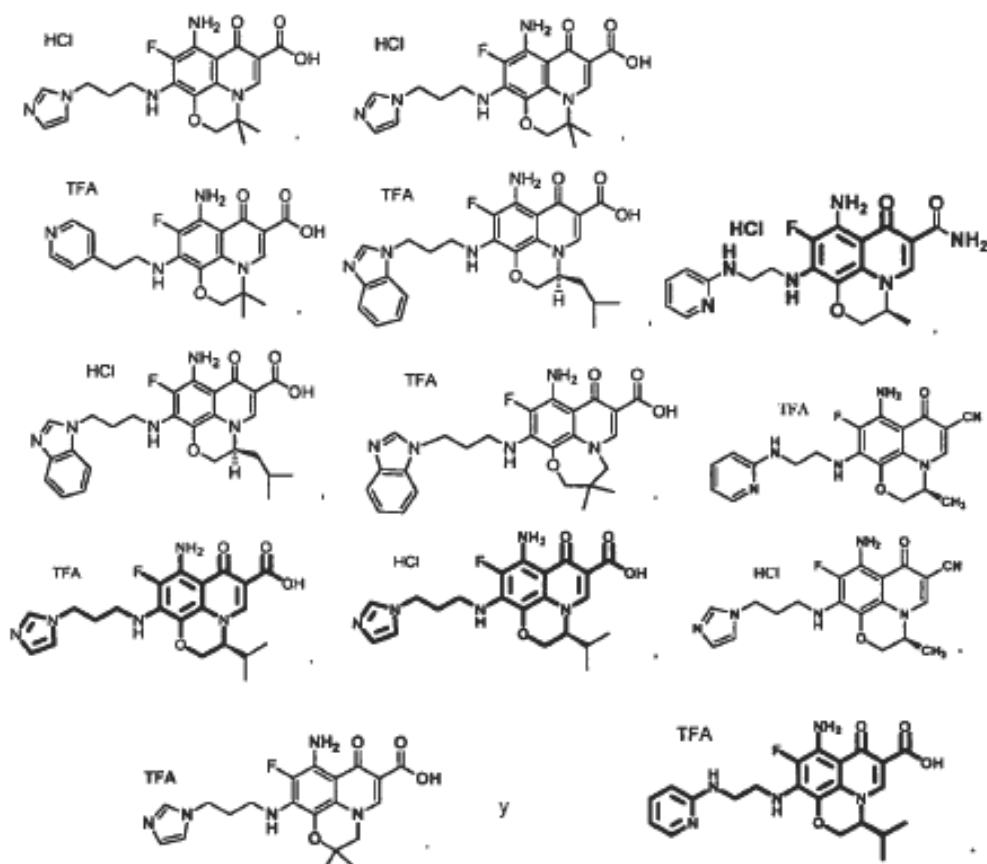












6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por GSK-3 que se selecciona de diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo de Guam-demencia, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas, depresión, trastornos del humor bipolares, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer pancreático, cáncer de ovarios y osteoporosis.

8. Un artículo de fabricación que comprende material de envasado, estando el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de un material de envasado, que se utiliza para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por GSK-3 y una etiqueta que indica que el compuesto o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por GSK-3

9. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GSK-3 que se selecciona de diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo de Guam-demencia, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas, depresión, trastornos del humor bipolares, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer pancreático, cáncer de ovarios y osteoporosis.

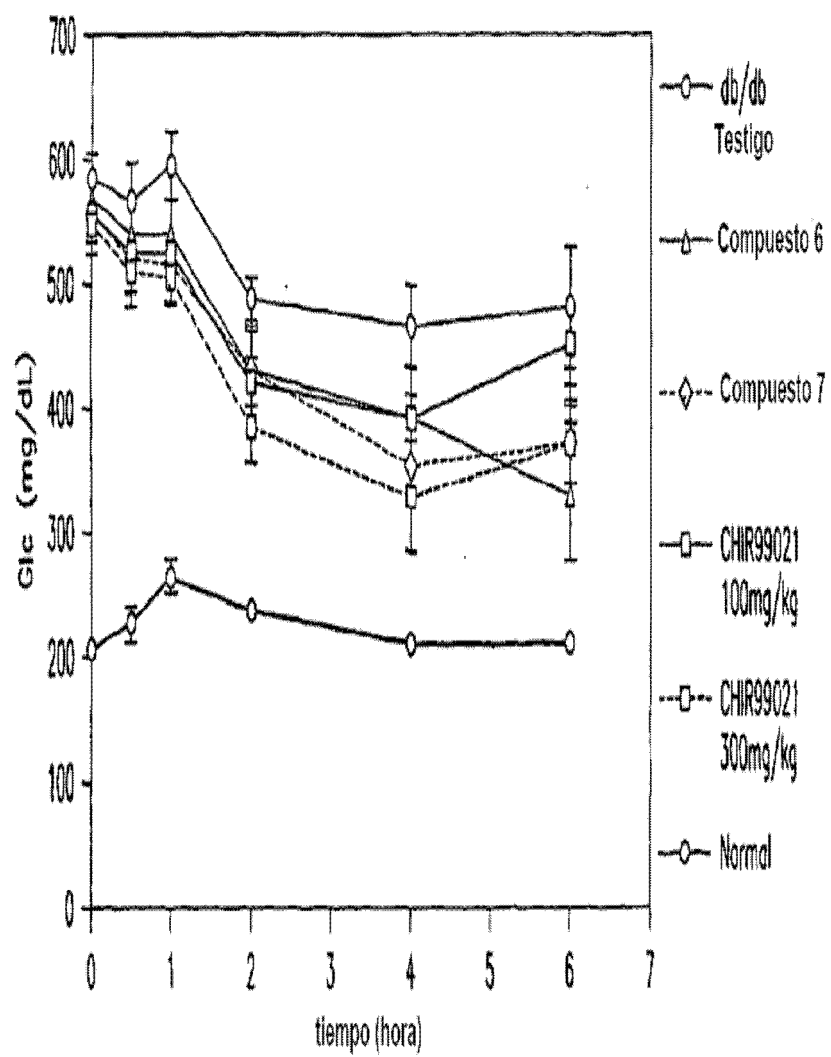


FIG.1