

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 941**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/48** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2012 E 12711669 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2694480**

54 Título: **Compuestos de adamantilo**

30 Prioridad:

**06.04.2011 US 201161472220 P**

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

**19.05.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse, 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEUNG, ADRIAN WAI-HING;  
GUERTIN, KEVIN RICHARD;  
HAYNES, NANCY-ELLEN;  
MERTZ, ERIC;  
QI, LIDA;  
QIAN, YIMIN y  
SCOTT, NATHAN ROBERT**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 535 941 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

## Compuestos de adamantilo

5 Las quinasas N-terminales c-Jun (JNK) son miembros de la familia de proteínas quinasas activadas por mitógenos junto con las quinasas p38 y las reguladas por señales extracelulares (ERK). Se han identificado tres genes distintos (jnk1, jnk2 y jnk3) que codifican 10 variantes de empalme. JNK1 y JNK2 se expresan en una gran diversidad de tejidos, mientras que JNK3 se expresa principalmente en las neuronas, y en menor medida en el corazón y los testículos. Los miembros de la familia de JNK se activan por las citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que interlevuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), así como por tensiones ambientales. La activación de las JNK está mediada por sus quinasas cadena arriba, MKK4 y MKK7, a través de la fosforilación doble de Thr-183 y Tyr-185. Se ha demostrado que MKK4 y MKK7 se pueden activar por las diversas quinasas cadena arriba, incluyendo MEKK1 y MEKK4, dependiendo de los estímulos externos y el contexto celular. La especificidad de la señalización de JNK se consigue mediante la formación de un complejo de señalización de JNK específico que contiene múltiples componentes de la cascada de quinasas mediante el uso de proteínas andamio denominadas proteínas de interacción con JNK. Se ha demostrado que las JNK desempeñan papeles importantes en inflamación, funciones de linfocitos T, apoptosis y supervivencia celular mediante la fosforilación de sustratos específicos, incluyendo factores de transcripción tales como c-Jun, el componente de la familia de proteína-1 activadora (AP1), y ATF2, así como factores de no transcripción tales como IRS-1 y Bcl-2. Se cree que la sobreactivación de JNK es un mecanismo importante en enfermedades autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neurológicas, así como en cáncer.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones. Además de la hinchazón de las articulaciones y el dolor causado por el proceso inflamatorio, la mayoría de los pacientes con AR desarrolla en última instancia daño y deformación que debilita las articulaciones. Varias líneas de evidencia farmacológica y genética convincente en modelos celulares y animales sugieren fuertemente la relevancia e importancia de la JNK activada en la patogénesis de la AR. En primer lugar, se detectó una activación anómala de JNK tanto en articulaciones artríticas humanas de pacientes con AR como en articulaciones artríticas de roedores de modelos animales de artritis. Además, la inhibición de la activación de JNK por inhibidores de JNK selectivos bloqueaban las citoquinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviocitos, macrófagos y linfocitos humanos. Es importante destacar que la administración de los inhibidores selectivos de JNK en ratas con artritis adyuvante o en ratones con artritis inducida por colágeno protegía las articulaciones de forma eficaz frente a la destrucción y redujo de forma significativa la inflamación de la pata al inhibir la expresión de citoquinas y colagenasa.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por hipersensibilidad bronquial asociada a cambios estructurales de las vías respiratorias. Se ha mostrado que este trastorno está dirigido por muchos tipos de células en las vías respiratorias, incluyendo linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, neutrófilos y células epiteliales. Las JNK han surgido como dianas terapéuticas prometedoras para el asma en base a los últimos estudios de prueba de concepto: se ha demostrado que los inhibidores de JNK bloqueaban forma significativa la producción de RANTES en células lisas de las vías respiratorias humanas activadas. Aún de forma más importante, los inhibidores de JNK mostraban una buena eficacia en modelos crónicos de rata y ratón por sus habilidades para reducir infiltración celular, inflamación, hiperrespuesta, proliferación del músculo liso, y producción de IgE. Estas observaciones sugieren papeles importantes de las JNK en el proceso de inflamación alérgica y remodelación de las vías respiratorias asociados con hipersensibilidad. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de JNK sea beneficioso para el tratamiento del asma.

La diabetes de tipo 2 es la enfermedad metabólica más grave y frecuente caracterizada por resistencia a la insulina y alteración de la secreción de insulina como resultado de inflamación crónica de bajo nivel y metabolismo lipídico anómalo asociado con estrés oxidativo. Se ha informado que la actividad de JNK se eleva de forma anómala en diversos tejidos diana diabéticos en condiciones diabéticas y obesas. La activación de la vía de JNK por citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo regula negativamente la señalización de la insulina a través de la fosforilación del sustrato 1 receptor de insulina (IRS-1) en Ser<sup>307</sup>, por lo tanto contribuye a resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa. La evidencia genética convincente vino de estudios de modelos animales elegantes que usan ratones *jnk<sup>-/-</sup>* cruzados ya sea con ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) o ratones obesos dietéticos. La pérdida de JNK1 (*JNK1<sup>-/-</sup>*), pero no de las funciones de JNK2 (*ink2<sup>-/-</sup>*), protegía a los botones obesos de ganancias corporales, aumento de niveles de glucosa en sangre en el estado estacionario, y disminución de los niveles de insulina en plasma. Estos estudios demostraron la utilidad potencial del inhibidor de JNK en el tratamiento de obesidad/diabetes de tipo 2.

Las enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer (AD), Parkinson (PD) y Apoplejía son enfermedades del SNC que se caracterizan por pérdida sináptica, atrofia y muerte neuronal. Se ha mostrado que la vía de JNK que conduce a la activación de c-Jun desempeña un papel causal en la apoptosis de las neuronas embrionarias primarias aisladas y múltiples líneas de células neuronales después de la inducción de una diversidad de estímulos. La sobreactivación de JNK se observó en cerebros humanos de pacientes con AD o en secciones de cerebro de roedor derivadas de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, el aumento de las fosfo-

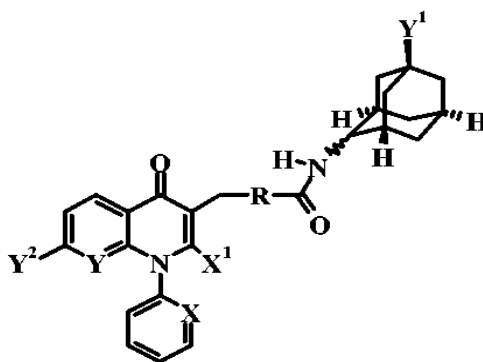
JNK se detectó en los cerebros post-mortem de los pacientes con AD. La administración de péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el modelo de roedor de AD inducida por la administración de péptido  $\beta$ -amiloide impidió la alteración de la plasticidad sinóptica. En los modelos animales de PD (modelo MPTP), se observaron fosfo-MKK4 y fosfo-JNK elevadas de forma simultánea con la muerte de las células neuronales. La transferencia de genes adenovirales de péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el cuerpo estriado de los ratones atenuó el deterioro del comportamiento mediante la inhibición de JNK mediada por MPTP, c-Jun y la activación de caspasas, por lo tanto, bloqueando de ese modo la muerte de las células neuronales en la sustancia negra. Además, en el modelo animal de apoplejía isquémica inducida por excitotoxicidad por glutamato, los ratones deficientes en JNK3, pero no en JNK1 o JNK2, eran resistentes al ataque mediado por el ácido kaínico (agonista del receptor de glutamato) o la muerte neuronal. Estos datos sugieren que JNK3 era responsable principalmente de la excitotoxicidad por glutamato, un componente importante en condiciones de isquemia. Tomados en conjunto, han surgido datos que sugieren a las JNK como dianas más atractivas para múltiples enfermedades del SNC asociadas con la muerte de las células neuronales.

El crecimiento celular incontrolado, la proliferación y la migración junto con la angiogénesis desregulada conducen a la formación de tumores malignos. La vía de transducción de señales de JNK puede no actuar de forma exclusiva en la apoptosis, recientemente se ha implicado a la activación de JNK sostenida que conduce a la activación de AP1 para que contribuya en la supervivencia celular de tipos específicos de cáncer tales como tumores gliales y linfoblastos B transformados por BCL-ABL. En el caso de tumores gliales, se observó aumento de la actividad de JNK/AP1 en la mayoría de las muestras de tumor primario de cerebro. Para los linfoblastos B transformados, se mostró que BCL-ABL activaba la vía de JNK que a su vez regulaba de forma positiva la expresión del gen bcl-2 antiapoptótico. De forma interesante, la resistencia a múltiples fármacos y la hiperproliferación observadas en pacientes con AML (leucemia mieloide aguda) resistente al tratamiento ha sido se ha relacionado de forma causal con la actividad de JNK sostenida presente en estas muestras de AML. La activación de JNK en células leucémicas dio como resultado la inducción de la expresión de bombas de eflujo tales como *mdr1* y *MRP1* responsables de la resistencia a múltiples fármacos. Además, los genes con un beneficio de supervivencia como respuesta al estrés oxidativo, incluyendo glutatión-S-transferasa  $\pi$  y  $\gamma$ -glutamil cisteína sintasa también se regulaban de forma positiva mediante la vía de JNK activada.

Las enfermedades renales se caracterizan por la pérdida de función de nefronas causada por glomeruloesclerosis progresiva y fibrosis tubulointersticial. La enfermedad renal se puede desarrollar como consecuencia de muchas afecciones que incluyen inflamación, hipertensión, diabetes, o daño tisular agudo causado por antibióticos, agentes de contraste, u otras sustancias nefrotóxicas. Se ha demostrado que la señalización de JNK se regula de forma positiva en muestras de ensayo de patología de muchas enfermedades renales humanas, e incluyen glomerulonefritis mediada inmune y no inmune, nefropatía diabética, hipertensión, lesión aguda, y parece que desempeña un papel de señalización en la enfermedad renal poliquística. La evidencia convincente para un papel central de JNK y el potencial terapéutico de los inhibidores de JNK está apoyada por estudios en modelos animales de lesión renal. JNK aumentó en un modelo de glomerulonefritis inducida por membrana basal antiglomerular en rata y la función renal mejoró con un inhibidor específico en paradigmas de enfermedad tanto aguda como crónica. JNK también aumentó en la rata hipertensiva sensible a la sal de Dahl, un modelo de enfermedad renal hipertensiva, así como en modelos de lesión por isquemia-reperfusión renal. Los mecanismos celulares mediante los que JNK puede contribuir a la lesión renal son, en parte, por regulación positiva de mediadores proinflamatorios en macrófagos, así como por activación de vías profibróticas, y proapoptóticas directamente en células del glomérulo renal y del epitelio tubular. La capacidad para mejorar la función renal mediante la inhibición de JNK en múltiples modelos de enfermedad, sugiere las JNK como dianas atractivas para terapia de enfermedades renales de diversas etiologías.

El documento de patente WO2009/015917 desvela dihidroquinonas y dihidronaftiridinas como inhibidores de JNK.

En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R es fenilo, o piridonilo, opcionalmente sustituido con uno o más R'; R' es halo o metoxi; X es CH o N;

X<sup>1</sup> es H o C(=O)OCH<sub>3</sub> o 2-oxazol;

Y es CH o N;

5 Y<sup>1</sup> es OH, OC(=O)Y<sup>1</sup>, N(Y<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>, NHC(=O)Y<sup>1</sup>, NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, o NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)Y<sup>1</sup>;

cada Y<sup>1</sup> es independientemente H, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o cicloalquilo;

Y<sup>2</sup> es H, halo, o haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK en un sujeto que tiene un trastorno mediado por JNK, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores. En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es una enfermedad renal.

15 En un aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

20 Definiciones

A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la presente Solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se proporcionan a continuación. se debe indicar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto no indique claramente de otro modo. Por lo tanto, la expresión "un" o "una" entidad, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de esas entidades; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos a un compuesto. Como tal, las expresiones "un" (o "uno"), "uno o más", y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en el presente documento.

30 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, si en una expresión transicional o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende o comprenden" y "que comprende" se van a interpretar como que tienen un significado no concluyente. Es decir, los términos se van a interpretar de forma sinónima con las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, la expresión "que comprende" se refiere a que el proceso incluye al menos las etapas mencionadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" se refiere a que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

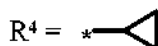
40 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente de otro modo, el término "o" se usa en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "cualquiera/o".

45 El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en un ejemplo cualquiera sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene esa misma definición o una diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

50 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, X, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, e Y<sup>2</sup>) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que representa y que describe compuestos usados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada apariciones independiente de su definición en cada otra aparición. Además, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

55 Cada uno de los símbolos "\*" en el extremo de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refiere al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que forma parte. Por lo tanto, por ejemplo:

MeC(=O)OR<sup>4</sup> en el que



o



El símbolo "", como se usa en el presente documento, se refiere a un enlace que puede estar en cualquiera de las configuraciones *cis* o *trans*.

5 Un enlace dibujado en un sistema de anillos (en oposición a conectado en un vértice distinto) indica que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos en el anillo adecuados.

10 El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se usa en el presente documento se refiere a que un suceso o circunstancia que se describe posteriormente se puede producir, pero no es necesario que se produzca, y que la descripción incluye ejemplos en los que se produce el suceso o circunstancia y ejemplos en los que no se produce. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" se refiere a que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

15 El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para hacer referencia a aproximadamente, en la región de, casi, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se usa en conjunto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos que se exponen.

20 Ciertos compuestos de la invención puede presentar tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros existen generalmente en equilibrio y los intentos para aislar un tautómero individual normalmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son coherentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto mientras que en fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen tautómeros ceto/enol ( $-C(=O)-CH- \rightleftharpoons -C(-OH)=CH-$ ), amida/ácido imídico ( $-C(=O)-NH- \rightleftharpoons -C(-OH)=N-$ ) y amidina ( $-C(=NR)-NH- \rightleftharpoons -C(-NHR)=N-$ ). Los dos últimos son particularmente comunes en anillos de heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos.

30 Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado que entiende normalmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se indique de otro modo. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Los trabajos de referencia convencionales que exponen los principios generales de farmacología incluyen The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York  
35 (2001). En la realización de la presente invención se puede usar cualquier material y/o métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferentes. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique de otro modo.

40 Las definiciones que se describen en el presente documento se pueden adjuntar para que formen combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo", y similares. Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo después de otro término, tal como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", éste pretende hacer referencia a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo  
45 denominado de forma específica. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y por lo tanto incluye bencilo, feniletilo, y difenilmetilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, y así sucesivamente. Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para  
50 definir un subconjunto de grupos heteroalquilo que se definen a continuación. El término - (ar)alquilo se refiere a cualquiera de un alquilo sin sustituir o un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a cualquiera de un arilo o un grupo heteroarilo.

55 El término "acilo" tal como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula  $-C(=O)R$  en la que R es hidrógeno o alquilo inferior tal como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en la que R es alquilo tal como se define en el presente documento. El término acilo  $C_{1-6}$  se refiere a un grupo  $-C(=O)R$  en el que R contiene 1-6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula  $C(=O)R$  en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo. El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento  
60 representa un resto de hidrocarburo monovalente, saturado de cadena sin ramificar o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o

ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C<sub>1-10</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo formado por 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo después de otro término, tal como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", éste pretende hacer referencia a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo denominado de forma específica. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" representa el radical R'R"-, en el que R' es un fenilo radical, y R" es radical un alquileo tal como se define en el presente documento con la comprensión de que el punto de unión del resto de fenilalquilo estará en el radical alquileo. Los ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan del mismo modo excepto en que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan del mismo modo excepto en que R' es opcionalmente un radical arilo o un heteroarilo.

El término "alquileo" tal como se usa en el presente documento representa un radical de hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>) o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, -CHMe- o -CH<sub>2</sub>CH(*i*-Pr)CH<sub>2</sub>-), a menos que se indique de otro modo. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileo no se unen al mismo átomo. Los ejemplos de radicales alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" tal como se usa en el presente documento representa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C<sub>1-10</sub>", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo es C<sub>1-10</sub>.

"Arilo" se refiere a un resto de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilindenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término "base" incluye, pero no se limita, NaOH, KOH, LiOH y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, bicarbonato sódico, carbonato de cesio y similares.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refieren a un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique específicamente de otro modo. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Heterocicloalquil alquilo inferior" se refiere a un resto de fórmula -R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquileo inferior y R<sup>b</sup> es heterocicloalquilo tal como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos de N, O, o S, siendo los átomos en el anillo restantes carbono, con la comprensión de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. Tal como saben bien los expertos en la materia, los anillos de heteroarilo tienen carácter menos aromático que sus homólogos que tienen sólo carbonos. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solamente necesita tener un cierto trato de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 al 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol y benzoisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier anillo; sin embargo el punto de unión se encuentra en un anillo que contiene un heteroátomo.

El término "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento representa un radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno o más anillos, preferentemente de uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorporan uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O o S(O)<sub>0-2</sub>), y que pueden estar de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique de otro modo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, quinuclidinilo y imidazolinilo.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento representa un alquilo tal como se define en el presente documento en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se sustituye o sustituyen con grupos hidroxilo.

Las abreviaturas usadas normalmente incluyen: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonilo diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster de etilo del ácido 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético, ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), cromatografía líquida a alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametil disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), metil *t*-butil éter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), *tert*-butildimetilsililo o *t*-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* tienen sus significados habituales cuando se usan con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

"Heteroalquilo" se refiere a un resto de alquilo tal como se define en el presente documento, que incluye un alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (en el que n es un número entero de 0 a 2), con la comprensión de que el punto de unión del radical heteroalquilo se produce a través de un átomo de carbono, en el que R<sup>a</sup> es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R<sup>d</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; cuando n es 1, R<sup>d</sup> es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 2, R<sup>d</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-amino-etilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, amino-sulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonil-propilo, y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo C los átomos restantes en el anillo, con la comprensión de que el punto de unión del radical heteroarilo se producirá en un anillo aromático. El anillo de heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo opcionalmente sustituidos y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno", y "haluro" se usan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a flúor, cloro, bromo, e yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos se han sustituido con el mismo o diferente halógeno. La expresión "haloalquilo inferior" representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los haloalquilos a modo de ejemplo incluyen  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ , y similares. "Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un resto saturado monovalente, que consiste en uno a dos anillos, que incorporan uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo de heterociclilo se puede condensar opcionalmente con un grupo heteroarilo tal como se define en el presente documento. El anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pirazina opcionalmente sustituidos y similares.

"Opcionalmente sustituido" se refiere a un sustituyente que está sustituido independientemente con cero a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halo, OH, ciano, amino, nitro, alcoxi inferior, o halo-alquilo inferior.

"Grupo saliente" se refiere al un grupo con el significado asociado convencionalmente con el mismo en química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo que se puede desplazar en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcano- o arilensulfoniloxi, tales como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, benceno-sulfoniloxi, tosiloxi, y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, opcionalmente sustituido benciloxi, isopropiloxi, aciloxi, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" se refieren a que puede no sea necesario que se produzca el suceso o la circunstancia descritos posteriormente, y que la descripción incluye ejemplos en los que el suceso o la circunstancia se produce y ejemplos en los que no se producen.

"Agonista" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de otro compuesto o sitio receptor. "Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio receptor.

La expresión "candidato a fármaco" se refiere a un compuesto o preparación que se va a someter a ensayo para posible efecto en el tratamiento de una patología en un animal, independientemente de si dicho candidato a fármaco tiene cualquier actividad biológica conocida.

El término "homólogo", como se usa en el presente documento, se refiere a una proteína que realiza básicamente la misma función en otra especie de sujetos y comparte identidad de secuencias básicas, hasta el punto en el que en la técnica se reconocen como que son diferentes versiones de la misma proteína, diferenciándose principalmente en la especie en la que se encuentran. Por lo tanto, por ejemplo, ERG humano, ERG de ratón, y ERG de rata todos se consideran homólogos entre sí.

"Modulador" se refiere una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonista, antagonista, y similares, tal como se define en el presente documento.

"Enfermedad" y " Patología" se refieren a cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación. La expresión "línea celular" se refiere a un clon de células de mamífero inmortalizadas. Una línea celular "estable" es una línea celular que presenta características básicamente coherentes en el tiempo (por ejemplo, con cada duplicación). Una línea celular estable dentro del alcance de la presente invención proporciona una proporción sustancial de células que son capaces de proporcionar una resistencia de cierre superior a aproximadamente 50 MOhm, una amplitud de corriente superior a aproximadamente 200 pA, y de proporcionar una amplitud de corriente que no varía en más de aproximadamente un 20 % durante aproximadamente una hora en condiciones de control.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en el presente documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Tales sales incluyen:

(1) sales de adición de ácida formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido



metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en el presente documento, de la misma sal de adición ácida.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc, y magnesio.

"Solvatos" se refiere a formas de adiciones de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el sulfato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua mantiene su estado molecular como H<sub>2</sub>O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

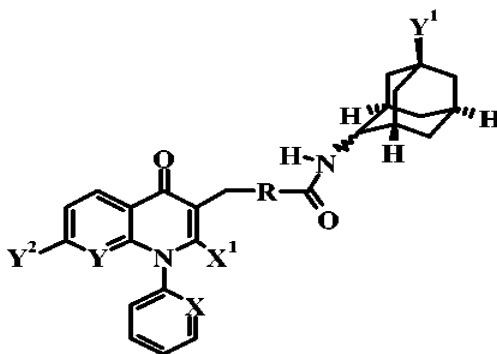
"Sujeto" incluye mamíferos y aves. "Mamíferos" se refiere a cualquier miembro de la clase de mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones, y cobayas; y similares. El término "sujeto" no indica una edad o sexo en particular. "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar la patología, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la patología. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, patología que se está tratando, la gravedad por la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico que asiste o del practicante de veterinaria, y otros factores.

"Efecto farmacológico" tal como se usa en el presente documento incluye efectos producidos en el sujeto que consiguen la finalidad pretendida de una terapia. Por ejemplo, un efecto farmacológico debería ser uno que da como resultado la prevención, alivio o reducción de la incontinencia urinaria en un sujeto tratado. "Tratar" o "tratamiento" de una patología incluye (i) prevenir la patología, es decir hacer que los síntomas clínicos de la patología no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la patología, pero que aún experimenta ni presenta síntomas de la patología; (ii) inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo de la patología o sus síntomas clínicos; o (iii) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión temporal o permanente de la patología o sus síntomas clínicos.

Todas las patentes y publicaciones identificadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### Inhibidores de JNK

En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R es fenilo, o piridonilo, opcionalmente sustituido con uno o más R';  
 R' es halo o metoxi;  
 X es CH o N;  
 5 X<sup>1</sup> es H o C(=O)OCH<sub>3</sub> o 2-oxazol;  
 Y es CH o N;  
 Y<sup>1</sup> es OH, OC(=O)Y<sup>1</sup>, N(Y<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>, NHC(=O)Y<sup>1</sup>, NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, o  
 NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)Y<sup>1</sup>;  
 10 cada Y<sup>1</sup> es independientemente H, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o cicloalquilo;  
 Y<sup>2</sup> es H, halo, o haloalquilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variación de fórmula I, X es CH, y X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

15 En una variación de fórmula I, R es fenilo.

En una variación de fórmula I, R es fenilo, X es CH, y X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.

20 En una variación de fórmula I, Y es CH e Y<sup>2</sup> es Cl.

En una variación de fórmula I, Y es N e Y<sup>2</sup> es H.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, Y es CH e Y<sup>2</sup> es Cl.

25 En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, Y es N e Y<sup>2</sup> es H.

En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es OH u OC(=O)Y<sup>1</sup>.

30 En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es OH.

En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub>.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub>.

35 En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>.

40 En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHC(=O)Y<sup>1</sup>.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHC(=O)Y<sup>1</sup>.

En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)CH<sub>3</sub>.

45 En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)CH<sub>3</sub>.

En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

50 En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHC(=O)CH<sub>3</sub>.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHC(=O)CH<sub>3</sub>.

55 En una variación de fórmula I, Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

En una variación de fórmula I, X es CH, X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>, R es fenilo, e Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

60 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;

65 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;

- Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
*rel*-4-(7-Cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida;
- 5 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetoxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 10 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 15 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 20 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 25 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 30 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 35 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 40 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-Hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 45 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metoxi-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[2-fluoro-4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico; y  
*Rel*-4-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida.
- 50 La solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK en un sujeto que tiene un trastorno mediado por JNK, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.
- 55 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK se caracteriza por proliferación celular.
- En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es artritis.
- 60 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es artritis reumatoide.
- En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es asma.
- 65

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es diabetes.

5 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Parkinson.

10 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es apoplejía isquémica.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es cáncer.

15 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, en las que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es cáncer cerebral.

20 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, en las que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es leucemia.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad renal.

25 En un aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK que comprende la coadministración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de cualquiera de las realizaciones, variaciones o aspectos anteriores (no solamente para inflamación).

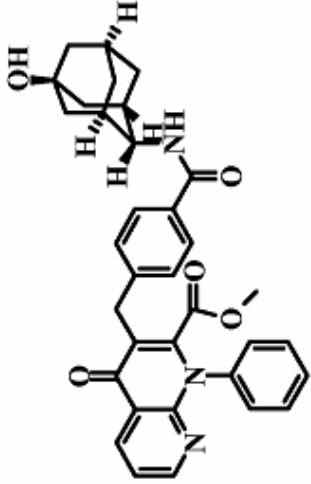
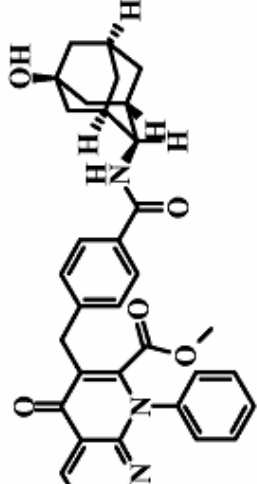
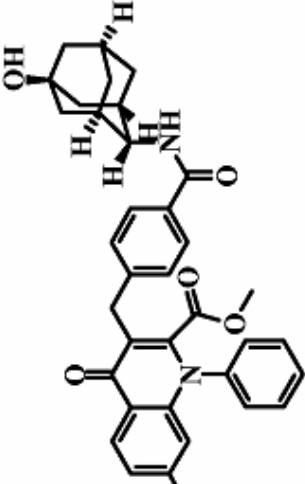
35 En la solicitud proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias asociadas con la modulación de JNK.

#### Compuestos

40 Los compuestos que se describen a continuación son inhibidores de JNK útiles para inhibir JNK y para tratar trastornos mediados por JNK, y similares. En la Tabla I se proporcionan como compuestos ejemplos de compuestos representativos incluidos en la presente invención y dentro del alcance de la invención.

45 En general, la nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura representada y nombre dado a esa estructura, la estructura representada es a la que se le debe dar más importancia. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indican con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se va a interpretar que la estructura o parte de la estructura incluye todos los estereoisómeros de la misma.

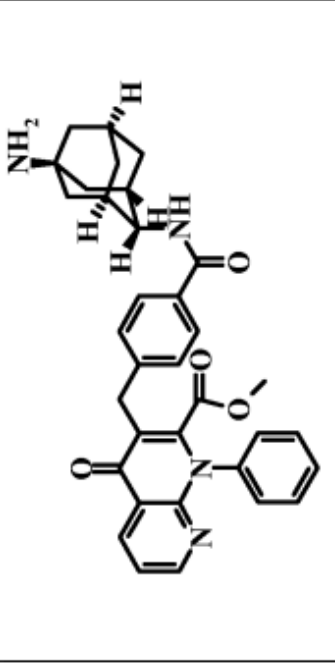
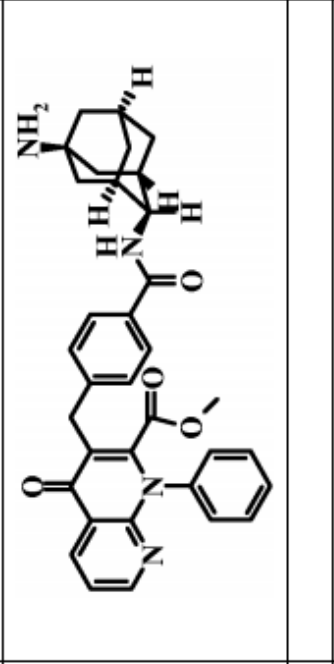
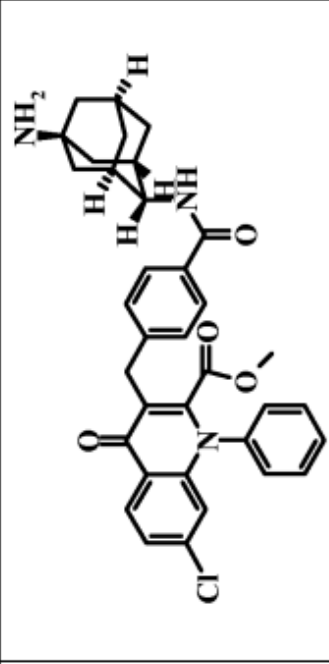
TABLA 1

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-1		Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-2		Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-3		Éster de metilo del ácido ref-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

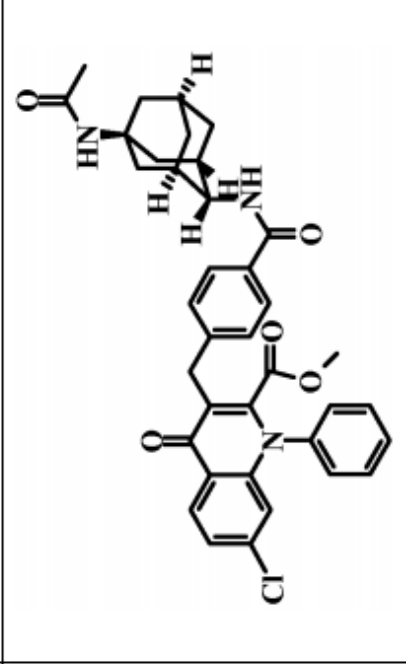
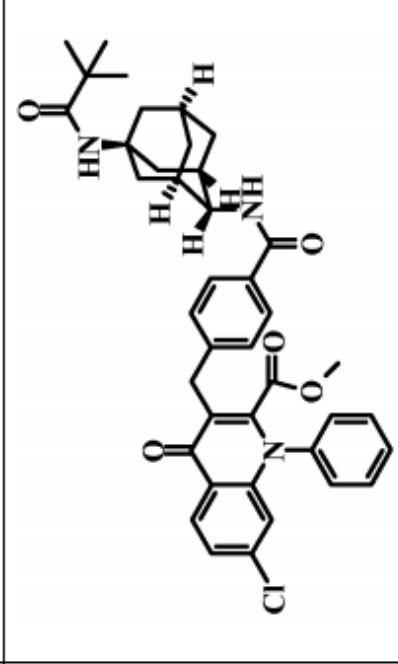
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-4		<p>Éster de metilo del ácido re/-7-cloro-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico</p>
I-5		<p>re/-4-(7-Cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida</p>
I-6		<p>Éster de metilo del ácido re/-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetoxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico</p>

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-7		Éster de metilo del ácido rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico
I-8		Éster de metilo del ácido rel-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico
I-9		Éster de metilo del ácido rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

## (continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-10		Éster de metilo del ácido ref-3-[4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-licarbamoil]-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-11		Éster de metilo del ácido ref-7-cloro-3-[4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-licarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



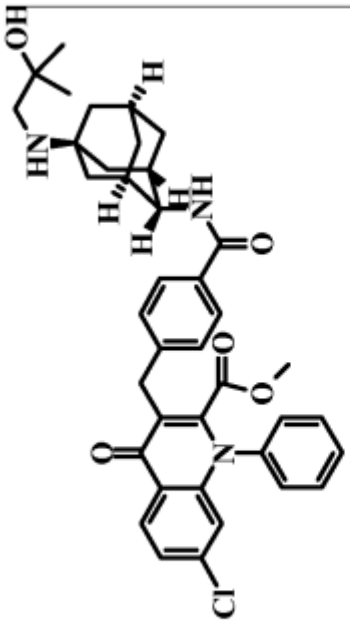
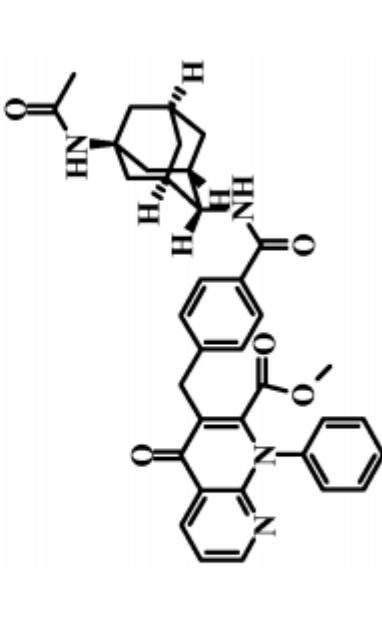
## (continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-12		Éster de metilo del ácido rel-3-(4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-13		Éster de metilo del ácido rel-7-cloro-3-(4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

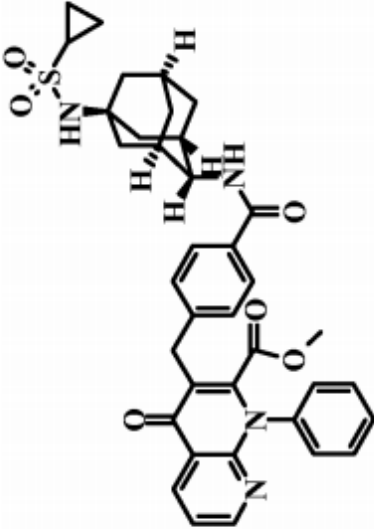
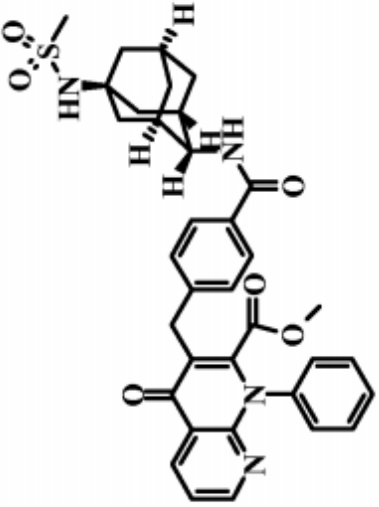
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-14		Éster de metilo del ácido rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-15		Éster de metilo del ácido rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

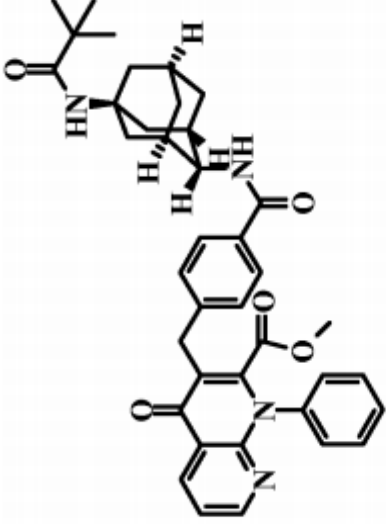
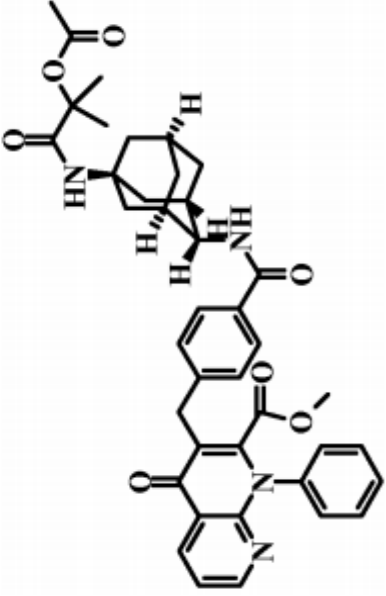
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-16		<p>Éster de metilo del ácido rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico</p>
I-17		<p>Éster de metilo del ácido rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico</p>

## (continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-18		<p>Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-licarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico</p>
I-19		<p>Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-licarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico</p>

## (continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-20		Éster de metilo del ácido <i>rel</i> -3-{4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-icarbamoyl]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naffiridina-2-carboxílico
I-21		Éster de metilo del ácido <i>rel</i> -3-{4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-icarbamoyl]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naffiridina-2-carboxílico

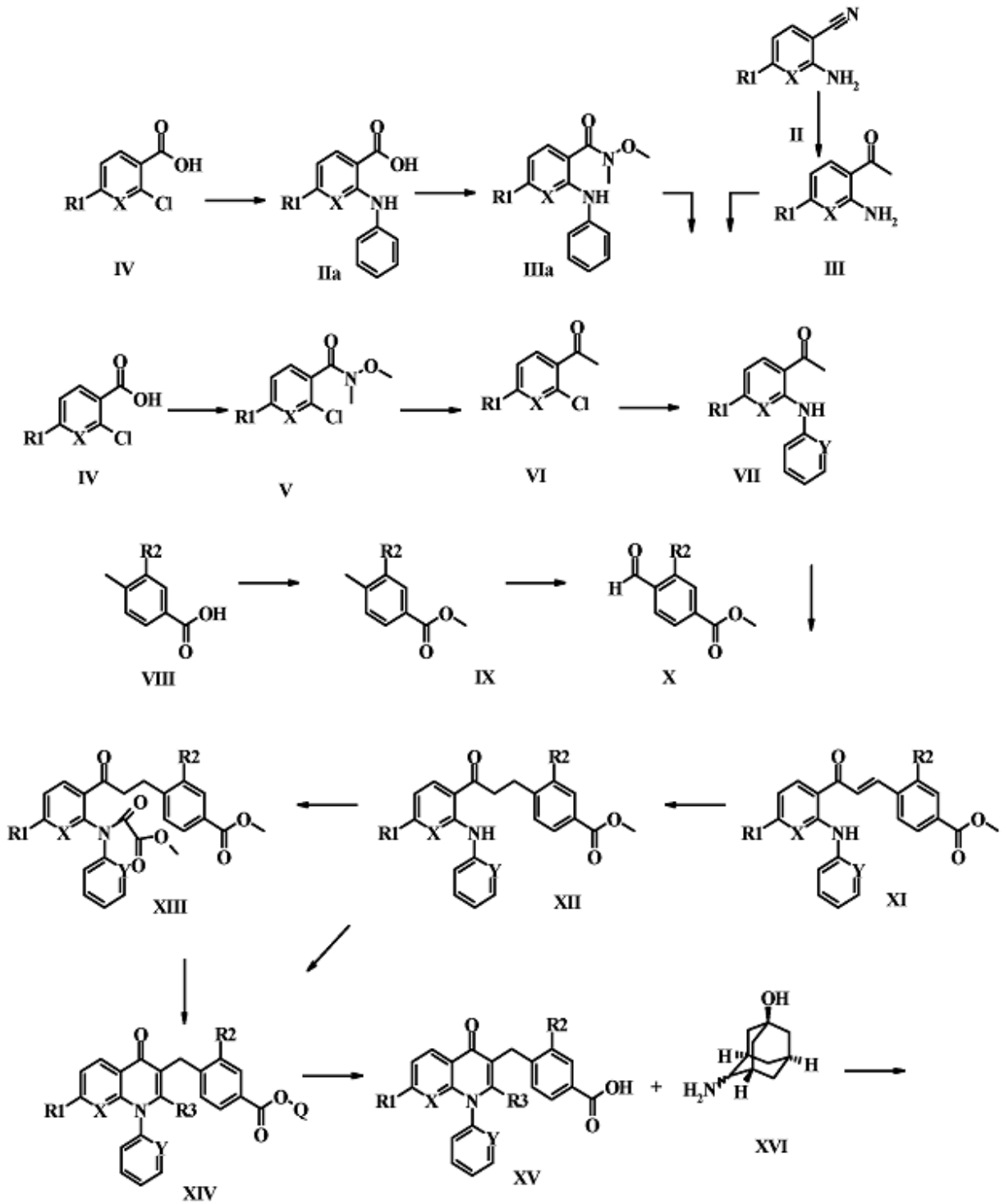
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-22		<p>Éster de metilo del ácido ref-3-(4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico</p>
I-23		<p>Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metoxi-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico</p>
I-24		<p>Éster de metilo del ácido ref-3-[2-fluoro-4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]nafiridina-2-carboxílico</p>

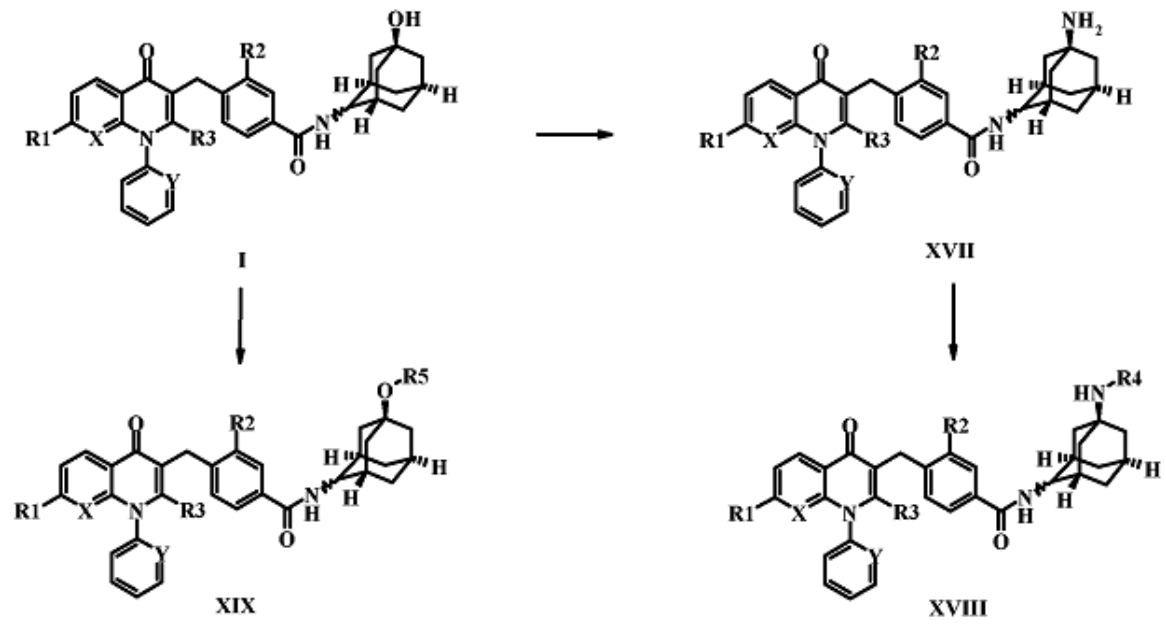
## (continuación)

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-25		Éster de metilo del ácido ref-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-benzil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxilico
I-26		Éster de metilo del ácido ref-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilico
I-27		Éster de metilo del ácido Ref-4-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida

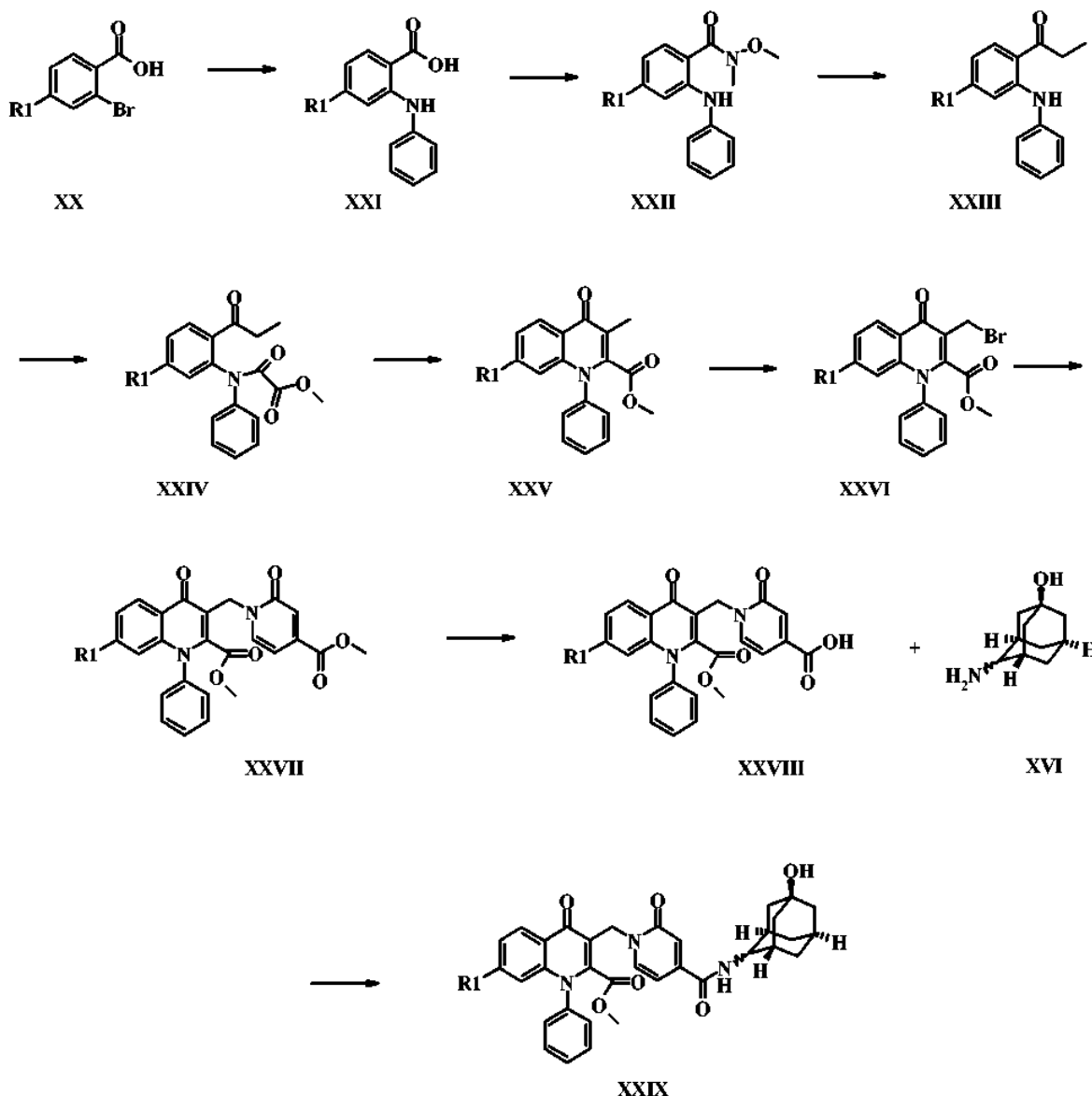
Esquema 1







Esquema 2



5 Los compuestos de fórmula IV en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo y el compuesto de fórmula II en la que X puede ser carbono y R<sub>1</sub> puede ser cloro están disponibles fácilmente a partir de fuentes comerciales.

10 El compuesto de fórmula III en la que X puede ser carbono y R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula II por tratamiento con un reactivo de Grignard apropiado (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

El compuesto de fórmula IIa en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IV en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo por tratamiento en condiciones básicas con anilina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

15 El compuesto de fórmula IIIa en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IIa en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo por tratamiento con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

20 El compuesto de fórmula V en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IV por tratamiento del compuesto con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

- 5 El compuesto de fórmula VI en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula V en la que X puede ser nitrógeno y R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno por tratamiento del compuesto con un reactivo de Grignard apropiado (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto de fórmula VII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro e Y puede ser carbono o nitrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula III en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro e Y puede ser carbono o nitrógeno por tratamiento con el haluro de arilo apropiado en condiciones de acoplamiento de metal (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 10 El compuesto de fórmula VII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno e Y puede ser carbono se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VI en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno e Y puede ser carbono por tratamiento con una amina aromática (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 15 El compuesto de fórmula VII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo e Y puede ser carbono se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IIIa en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser trifluorometilo e Y puede ser carbono y se puede preparar por tratamiento con un reactivo de Grignard apropiado (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).
- 20 El compuesto de fórmula VIII en la que R<sub>2</sub> puede ser fluoro puede estar disponible fácilmente a partir de fuentes comerciales.
- 25 El compuesto de fórmula IX en la que R<sub>2</sub> puede ser fluoro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VIII en la que R<sub>2</sub> puede ser fluoro usando métodos convencionales para convertir un ácido de arilo en un éster de metilo de arilo (véase por ejemplo, Gauuan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L., Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021).
- 30 El compuesto de fórmula X en la que R<sub>2</sub> puede ser fluoro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IX en la que R<sub>2</sub> puede ser fluoro en condiciones convencionales de bromación de radicales (véase por ejemplo, Gauuan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L., Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021). El bromuro resultante se puede convertir directamente a continuación en el aldehído correspondiente usando condiciones tales como el nitrato de plata (véase por ejemplo, Gauuan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L., Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021).
- 35 El compuesto de fórmula X en la que R<sub>2</sub> puede ser hidroxilo se prevé preparar a partir del ácido benzoico correspondiente. El ácido 4-formil-3-hidroxibenzoico puede estar disponible en el mercado. El hidroxilo ácido se puede tratar en condiciones convencionales de metilación para proporcionar el compuesto de fórmula X en la que R<sub>2</sub> puede ser metoxi (véase por ejemplo, Adediran, S.A., Cabaret, D., Drouillat, B., Pratt, R.F., Wakselman, M., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 1175-1183).
- 40 El compuesto de fórmula XI en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi se puede preparar por tratamiento del compuesto de fórmula VII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo e Y puede ser carbono con el compuesto de fórmula X en la que R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi en condiciones convencionales de condensación de aldoles (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 45 El compuesto de fórmula XI en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno e Y puede ser carbono o nitrógeno se puede preparar por tratamiento del compuesto de fórmula VII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro e Y puede ser carbono o nitrógeno con el compuesto de fórmula X en la que R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno en condiciones convencionales de condensación de aldoles (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 50 El compuesto de fórmula XII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XI en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi en condiciones convencionales de hidrogenación (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 55 El compuesto de fórmula XII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono o nitrógeno y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XI en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono o nitrógeno y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno en condiciones convencionales de hidrogenación (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).
- 60 El compuesto de fórmula XIII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno,
- 65

fluoro o metoxi por tratamiento con oxalilcloruro de metilo (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

5 El compuesto de fórmula XIII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno por tratamiento con oxalilcloruro de metilo (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

10 El compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi, R<sub>3</sub> puede ser metil éster y Q puede ser hidrógeno o metil se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi por tratamiento con carbonato potásico en metanol (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

15 El compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo y Q puede ser hidrógeno o metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno por tratamiento con carbonato potásico en metanol (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

20 El compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno y Q puede ser metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno por tratamiento con el reactivo de Vilsmeier (véase por ejemplo, Mendelson, W.L.; Hayden, S., Syn. Comm., 1996, 26 (3), 603-10).

25 El compuesto de fórmula XV en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi, R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo y Q puede ser metilo por hidrólisis del éter de metilo del ácido benzoico al ácido benzoico en condiciones de reacción de hidrólisis convencionales (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

30 El compuesto de fórmula XV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo y Q puede ser metilo por hidrólisis del éster de metilo del ácido benzoico al ácido benzoico en condiciones de reacción de hidrólisis convencionales (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

35 El compuesto de fórmula XV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XIV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno y Q puede ser metilo por hidrólisis del éster de metilo del ácido benzoico al ácido benzoico en condiciones de reacción de hidrólisis convencionales (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

40 El compuesto de fórmula XVI (isómero cis, isómero trans o una mezcla de los mismos) se puede preparar mediante métodos de síntesis conocidos (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO 2007/107470 A2). El compuesto de fórmula XVI, una amina, puede ser la amina libre o una sal de la amina, tal como la sal de clorhidrato.

45 El compuesto de fórmula I en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XV en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo por tratamiento con el compuesto de fórmula XVI en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO 2007/107470 A2).

50 El compuesto de fórmula I en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo por tratamiento con el compuesto de fórmula XVI en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO 2007/107470 A2).

55 El compuesto de fórmula I en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XV en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser nitrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno por tratamiento con el compuesto de fórmula XVI en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO 2007/107470 A2).

5 El compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula I en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o trifluorometilo, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, fluoro o metoxi y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando condiciones convencionales para convertir un alcohol primario en una amina primaria (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712).

10 El compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser un éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula I en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando condiciones convencionales para convertir un alcohol primario en una amina primaria (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712). El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquil carboxilo, X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para acilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

25 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquil carboxilo, X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para acilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

30 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquil sulfonilo, X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para sulfonilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2006/024627 A2). Si el compuesto sulfonilado resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Group in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

40 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquil sulfonilo, X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser metil éster se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para sulfonilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). Si el compuesto sulfonilado resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

50 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquilo, X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para alquilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

55 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquilo, X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo usando un procedimiento convencional para alquilar una amina (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

65 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquilo, X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser nitrógeno, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo en condiciones de apertura del anillo de epóxido (véase por

ejemplo, Calet, S., Urso, F., Alper, H., J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 931-934). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

5 El compuesto de fórmula XVIII en la que R<sub>4</sub> puede ser un resto de alquilo, X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XVII en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo en condiciones de apertura del anillo de epóxido (véase por ejemplo, Calet, S., Urso, F., Alper, H., J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 931-934). Si el compuesto resultante contiene un grupo protector, el grupo protector se puede retirar en condiciones convencionales de desprotección (véase por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

15 El compuesto de fórmula XIX en la que R<sub>5</sub> puede ser acetilo, X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula I en la que X puede ser carbono, R<sub>1</sub> puede ser cloro, Y puede ser carbono, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno y R<sub>3</sub> puede ser éster de metilo en las condiciones de reacción de Ritter (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712).

20 El compuesto de fórmula XXI en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, tales como ácido 2-bromo-4-clorobenzoico, usando condiciones convencionales de desplazamiento de haluro de arilo catalizado por metal (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

25 El compuesto de fórmula XXII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXI en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

30 El compuesto de fórmula XXIII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con un reactivo de Grignard apropiado (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

35 El compuesto de fórmula XXIV en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXIII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con oxalilcloruro de metilo (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

40 El compuesto de fórmula XXV en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXIV en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con carbonato potásico en metanol (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

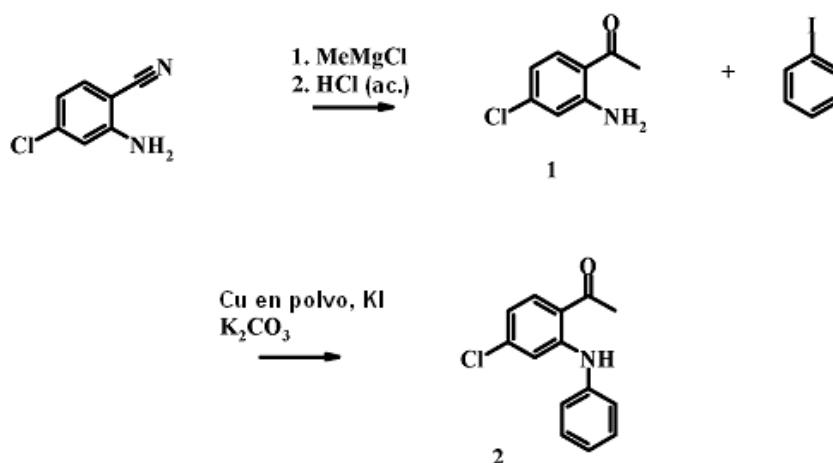
45 El compuesto de fórmula XXVI en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXV en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro en condiciones convencionales de bromación de radicales (véase por ejemplo, Gauvan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L., Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021).

El compuesto de fórmula XXVII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXVI en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con el nucleófilo apropiado en condiciones básicas (véase por ejemplo, WO 2008/041075).

50 El compuesto de fórmula XXVIII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXVII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por hidrólisis del éster de metilo del ácido benzoico al ácido benzoico en condiciones de reacción de hidrólisis convencionales (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

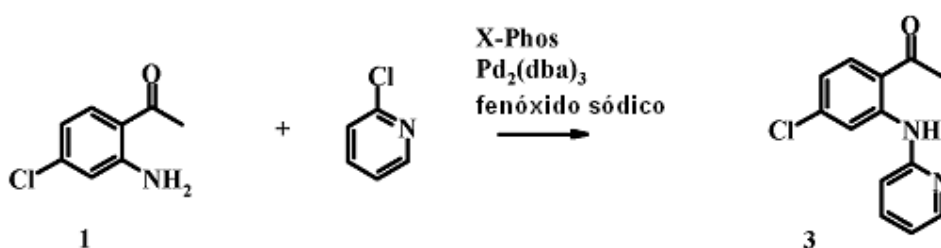
55 El compuesto de fórmula XXIX en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XXVII en la que R<sub>1</sub> puede ser cloro por tratamiento con el compuesto de fórmula XVI en condiciones de acoplamiento apropiadas (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO 2007/107470 A2).

Esquema 3



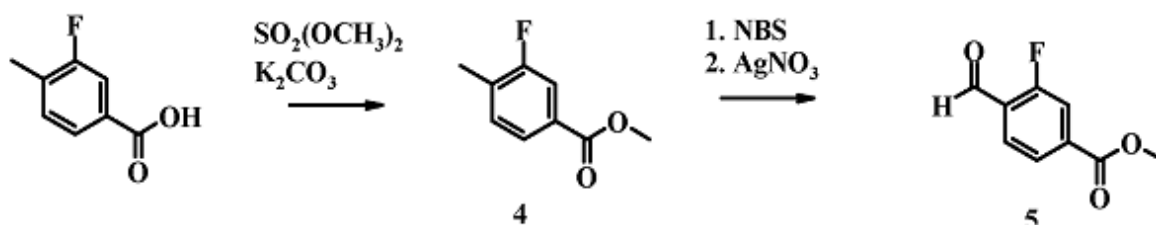
El compuesto 2 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se representa en el Esquema 3. El 2-amino-4-cloro-benzonitrilo disponible en el mercado se puede tratar en condiciones de Grignard convencionales seguido de tratamiento ácido para proporcionar el compuesto 1 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2005/097800). El grupo amino del compuesto 1 se puede acoplar con el yoduro de arilo en condiciones convencionales de acoplamiento catalizado con metal para proporcionar el compuesto 2 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

Esquema 4



El compuesto 3 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se representa en el Esquema 4. El grupo amino del compuesto 1 se puede acoplar a través de la sustitución del cloro de la 2-cloropiridina en condiciones convencionales de acoplamiento catalizado por metal para proporcionar el compuesto 3 (véase por ejemplo, Yin, J., Zhao, M.M., Huffman, M.A., McNamara, J.M., Org. Lett., 2002, 4 (20), 3881-3484).

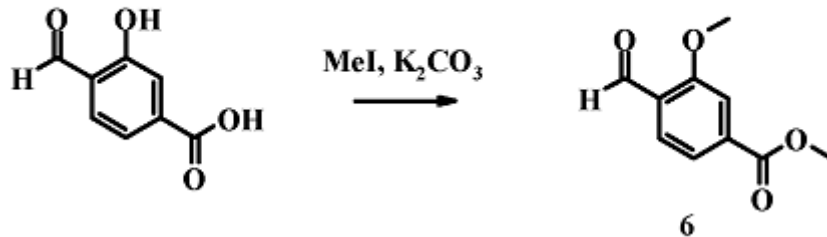
Esquema 5



El compuesto 5 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 5. El ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico disponible en el mercado se puede convertir en el benzoato de metilo en condiciones convencionales para formar un éster de metilo (véase por ejemplo, Gauuan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L, Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021). El grupo metilo adyacente al sustituyente fluoro del compuesto 4 se puede bromar usando condiciones convencionales de bromación de radicales (véase por ejemplo, Gauuan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L, Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg.

Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021) y a continuación convertir en el aldehído correspondiente usando reactivos tales como nitrato de plata (véase por ejemplo, Gauvan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L, Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 3013-3021).

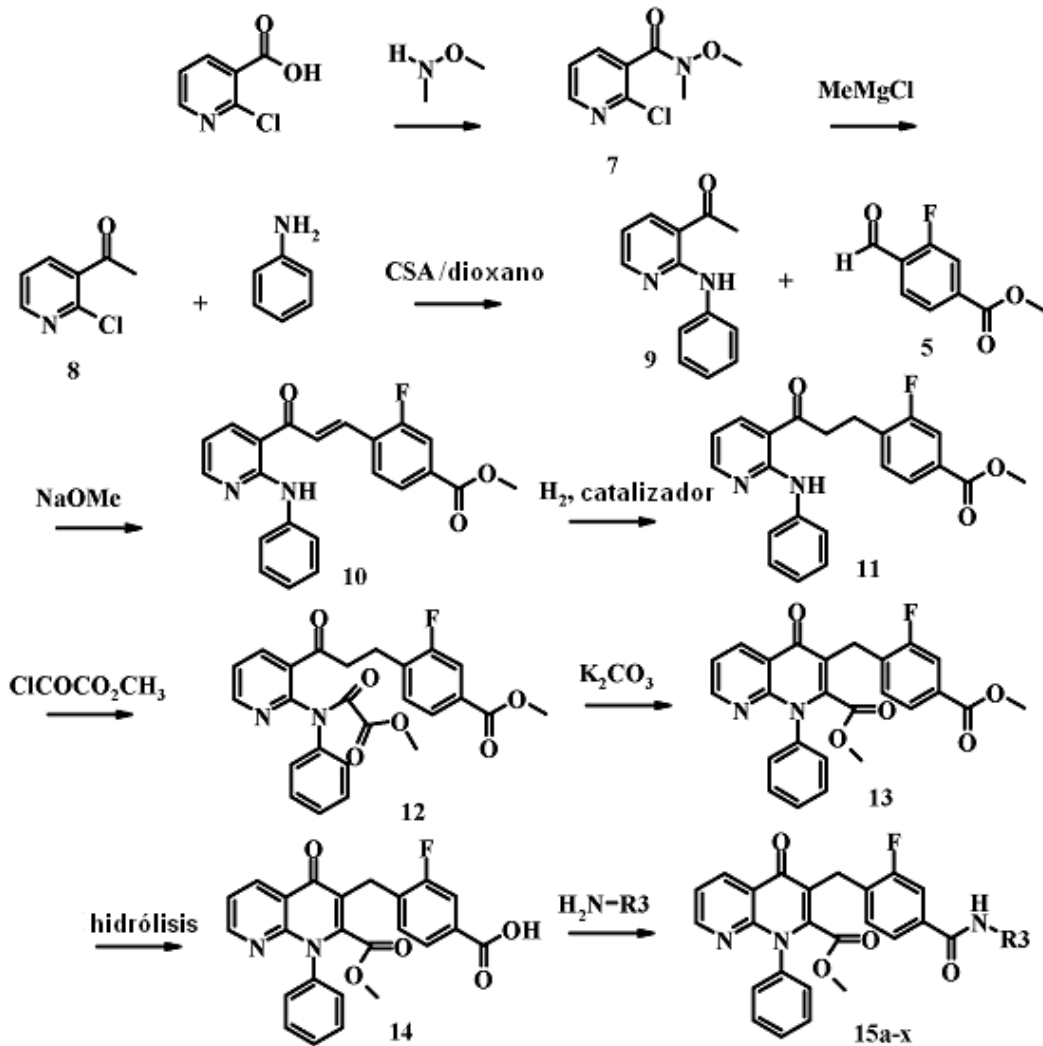
Esquema 6



El compuesto 6 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 6. El ácido 4-formil-3-hidroxi-benzoico disponible en el mercado se puede convertir en el compuesto 6 en condiciones convencionales de metilación (véase por ejemplo, Adediran, S.A., Cabaret, D., Drouillat, B., Pratt, R.F., Wakselman, M., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 1175-1183).

10

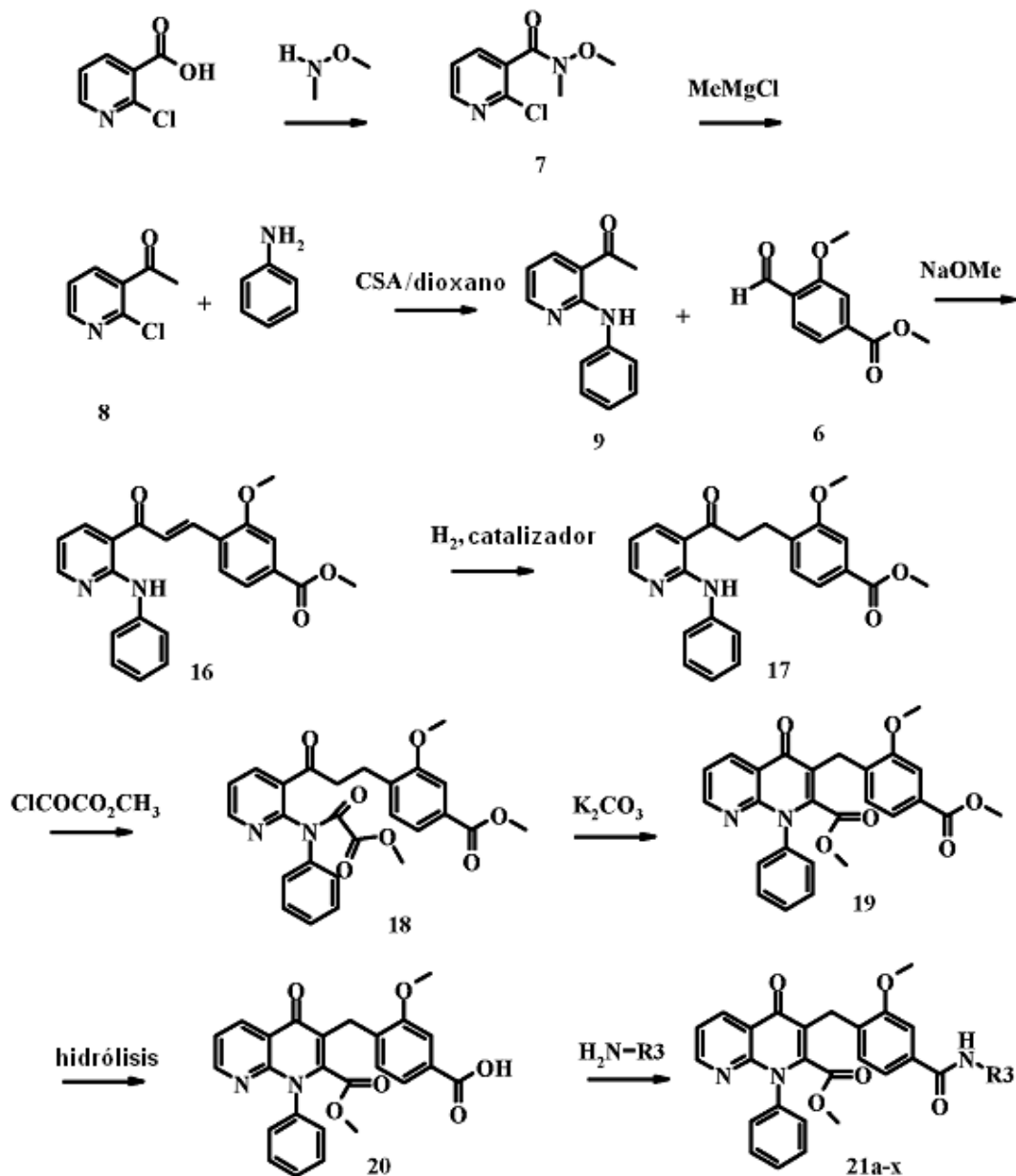
Esquema 7





El compuesto 15a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 7. El ácido 2-cloro-nicotínico disponible en el mercado se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-hidroxilamina en condiciones de acoplamiento convencionales para formar la amida de Weinreb, el compuesto 7 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 7 se puede tratar con cloruro de metil magnesio en condiciones de Grignard convencionales para proporcionar el compuesto 8 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 8 se puede tratar con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento para proporcionar el compuesto 9 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). La cetona resultante, el compuesto 9, se puede tratar a continuación con el aldehído 5 en condiciones convencionales de condensación de aldoles para proporcionar la olefina, el compuesto 10 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La olefina, el compuesto 10, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el sistema saturado, el compuesto 11 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 11 se puede tratar a continuación con oxalilcloruro de metilo para dar el compuesto 12 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El oxalilato de metilo, el compuesto 12, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 13 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). Si el benzoato del producto ciclado, el compuesto 13, ya no se hidroliza durante las condiciones de reacción usadas para influir en la ciclación, el compuesto 13 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 14 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 14, en presencia de aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 15a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

Esquema 8

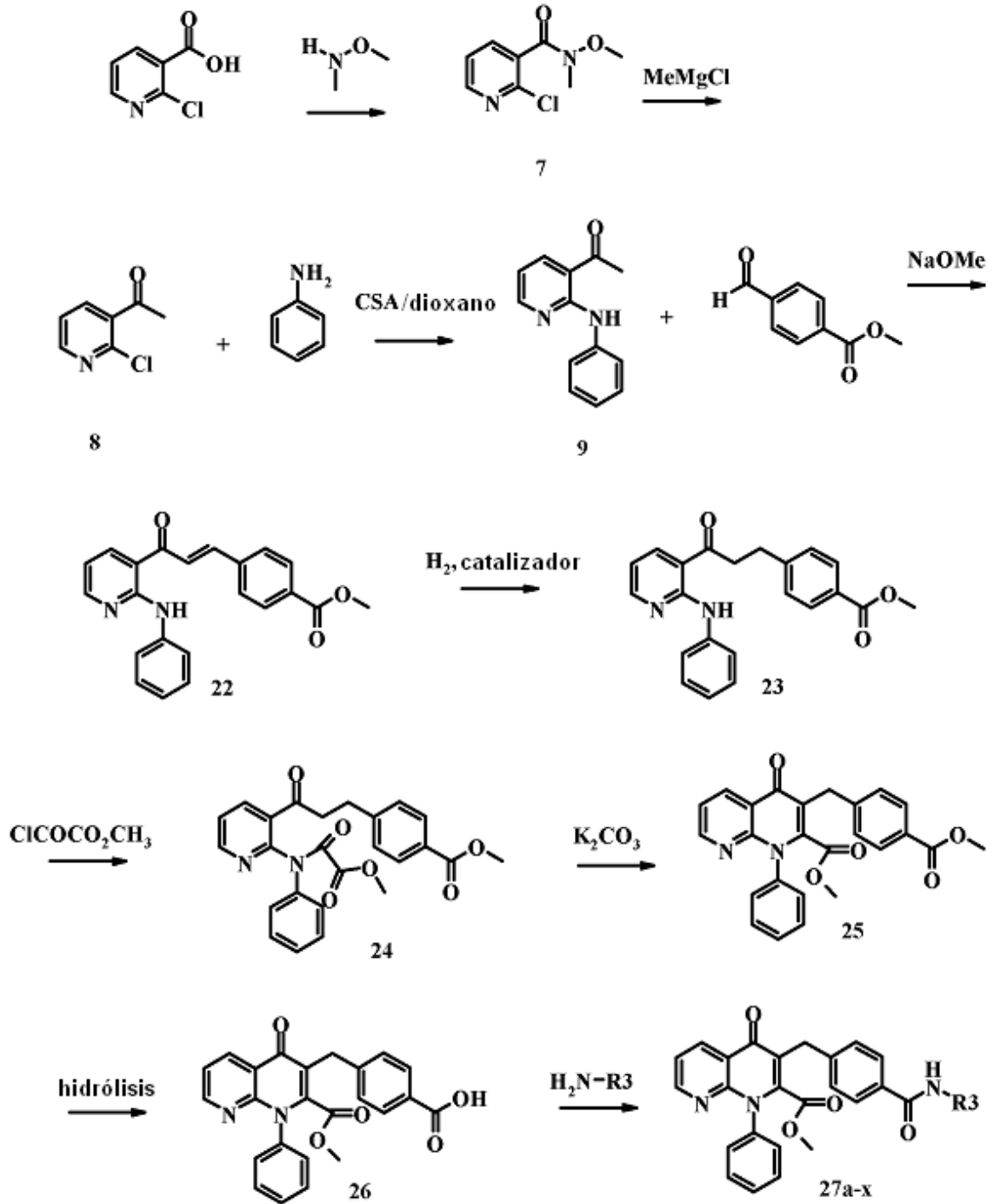


El compuesto 21 a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 8. El ácido 2-cloro-nicotínico disponible en el mercado se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-hidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, el compuesto 7 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 7 se puede tratar con cloruro de metil magnesio en condiciones de Grignard convencionales para proporcionar el compuesto 8 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 8 se puede tratar con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento para producir el compuesto 9 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La cetona resultante, el compuesto 9, se puede tratar a continuación con el aldehído 6 en condiciones convencionales de condensación de aldoles para proporcionar la olefina, el compuesto 16 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La olefina, el compuesto 16, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el compuesto 17 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 17 se puede tratar a continuación con oxalilcloruro de metilo para dar el compuesto 18 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El oxalilato de metilo, el compuesto 18, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 19 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). Si el benzoato del producto ciclado, el compuesto 19, ya no se hidroliza durante las condiciones de reacción usadas para influir en la ciclación, el compuesto 19 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente,

el compuesto 20 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 20, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 21a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

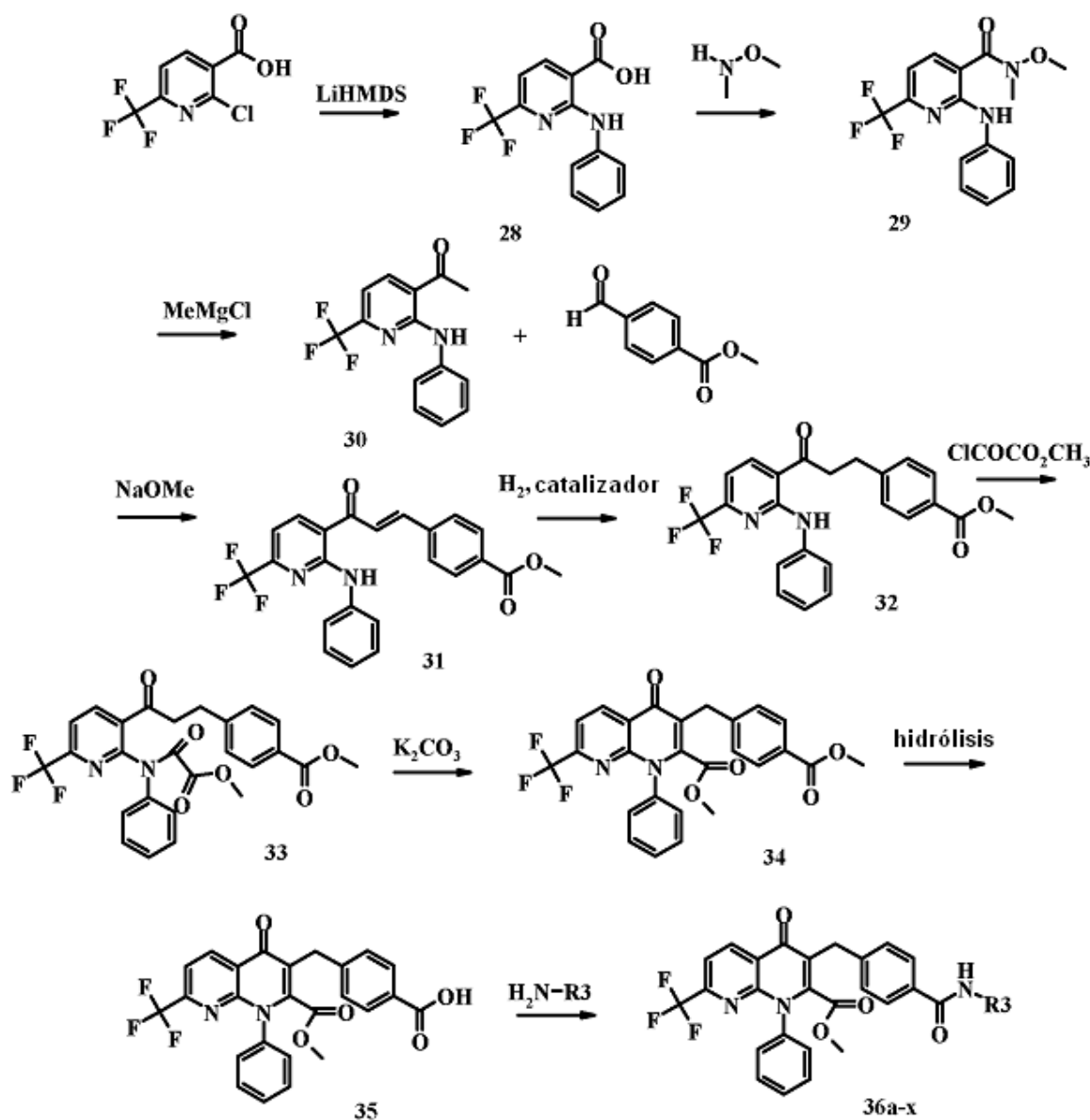
5

Esquema 9



5 El compuesto 27a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 9. El ácido 2-cloro-nicotínico disponible en el mercado se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-hidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, el compuesto 7 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 7 se puede tratar con bromuro de metil magnesio en condiciones de Grignard convencionales para proporcionar el compuesto 8 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 8 se puede tratar con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento para producir el compuesto 9 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La cetona resultante, el compuesto 9, se puede tratar a continuación con el 4-formilbenzoato de metilo disponible en el mercado en condiciones convencionales de condensación de aldeos para proporcionar la olefina, el compuesto 22 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La olefina, el compuesto 22, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el compuesto 23 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 23 se puede tratar a continuación con oxalilcloruro de metilo para dar el compuesto 24 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El oxilato de metilo, el compuesto 24, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 25 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). Si el benzoato del producto ciclado, el compuesto 25, ya no se hidroliza durante las condiciones de reacción usadas para influir en la ciclación, el compuesto 25 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 26 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 26, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 27a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1).

Esquema 10

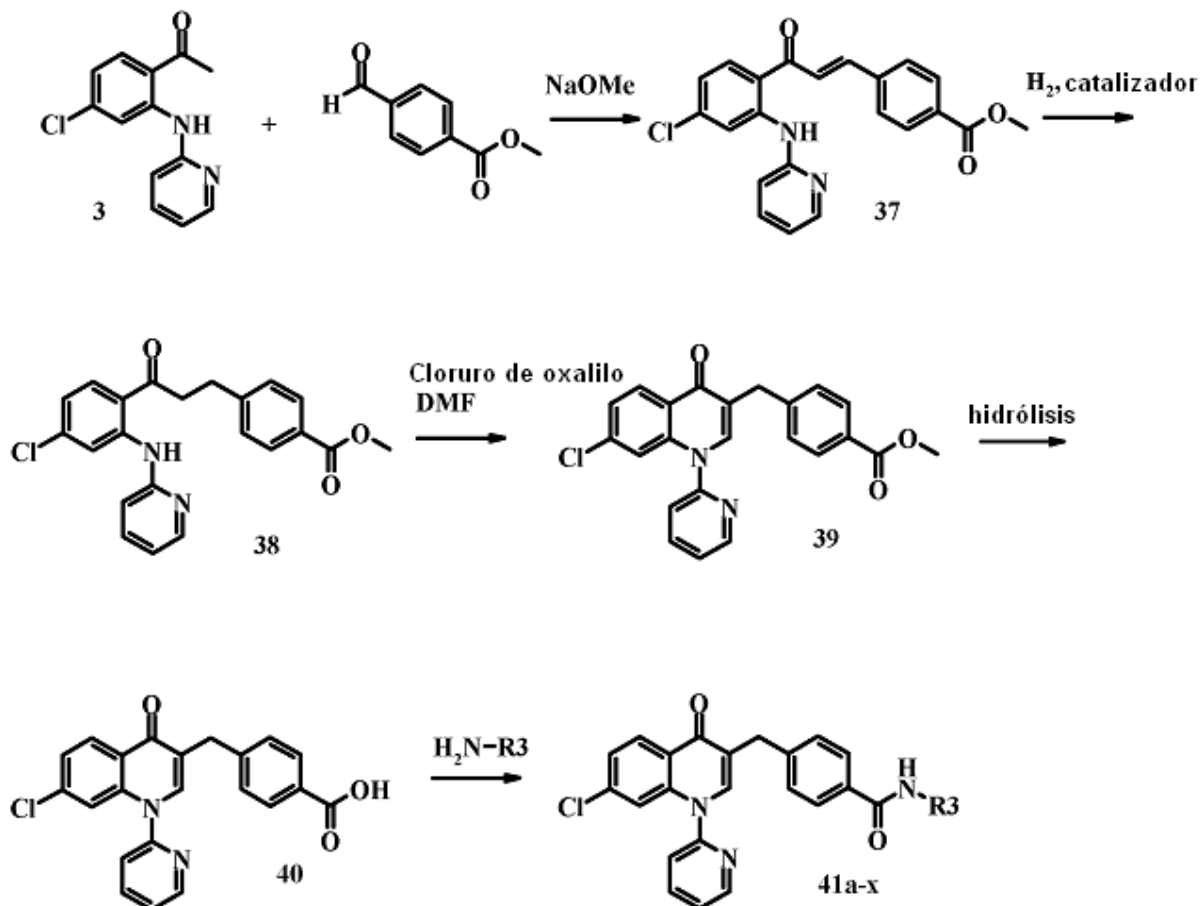


El compuesto 36a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 10. El ácido 2-cloro-6-trifluorometil-nicotínico disponible en el mercado se puede tratar en condiciones convencionales de desplazamiento de haluro para proporcionar el compuesto 28 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 28 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-hidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, el compuesto 29 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 29 se puede tratar con cloruro de metil magnesio en condiciones de Grignard convencionales para proporcionar el compuesto 30 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La cetona resultante, el compuesto 30, se puede tratar a continuación con 4-formil-metilbenzoato disponible en el mercado en condiciones convencionales de condensación de aldoles para proporcionar la olefina, el compuesto 31 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La olefina, el compuesto 31, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el compuesto 32 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 32 se puede tratar a continuación con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 33 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El oxalilato de metilo, el compuesto 33, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 34 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). Si el benzoato del producto ciclado, el compuesto 34, ya no se hidroliza durante las condiciones de reacción usadas para influir en la ciclación, el compuesto 34 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 35 (véase por

ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 35, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 36a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

5

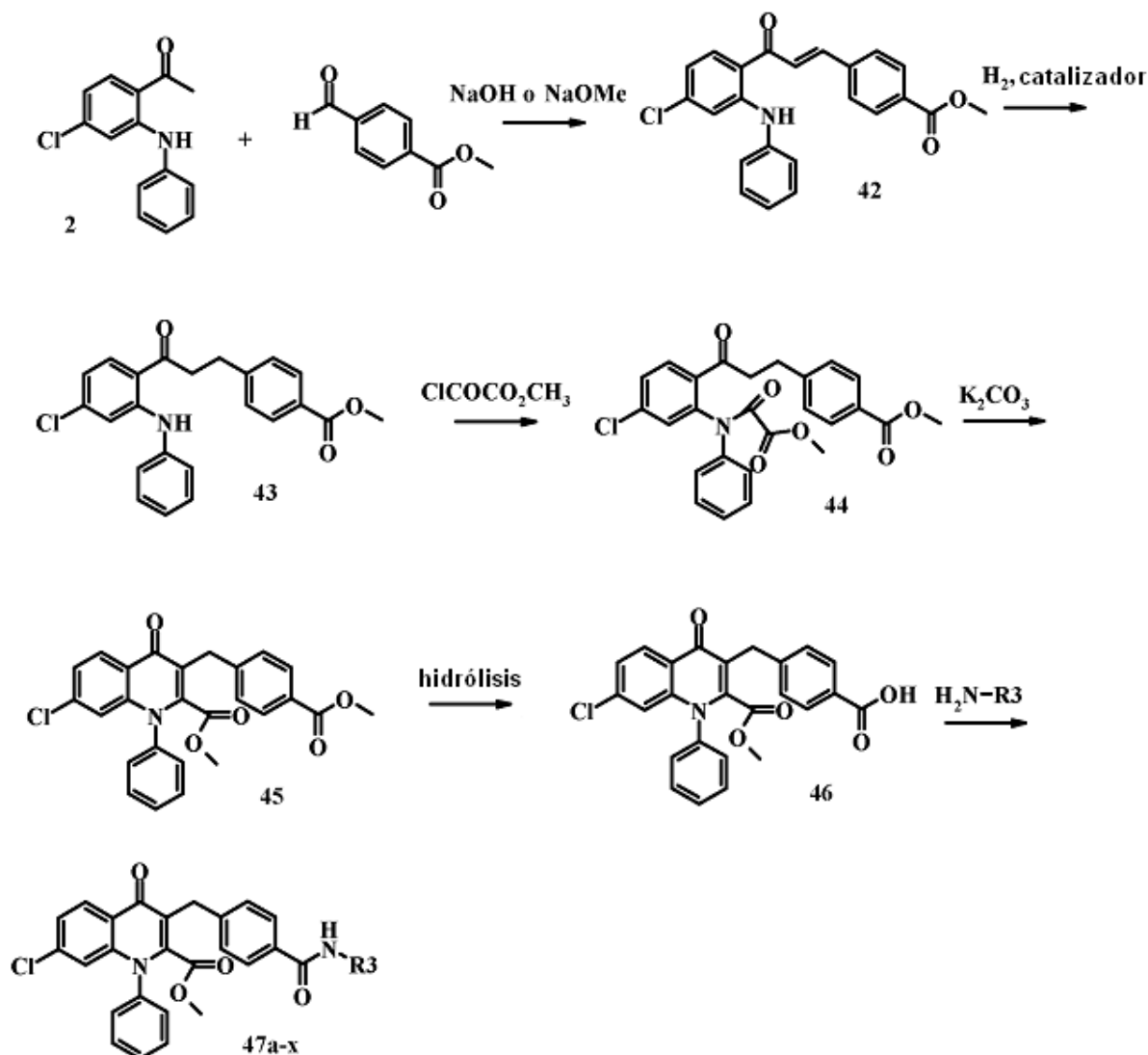
Esquema 11



El compuesto 41 a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 11. El compuesto 3 se puede tratar con el éster de metilo del ácido 4-formil-benzoico disponible en el mercado en condiciones convencionales de condensación de aldoles para proporcionar la olefina, el compuesto 37 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). La olefina, el compuesto 37, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el compuesto 38 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 38 se puede tratar a continuación con el reactivo de Vilsmeier para dar el compuesto 39 (véase por ejemplo, Mendelson, W.L.; Hayden, S., Syn. Comm., 1996, 26 (3), 603-10). El éster de metilo del compuesto 39 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 40 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 40, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 41 a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

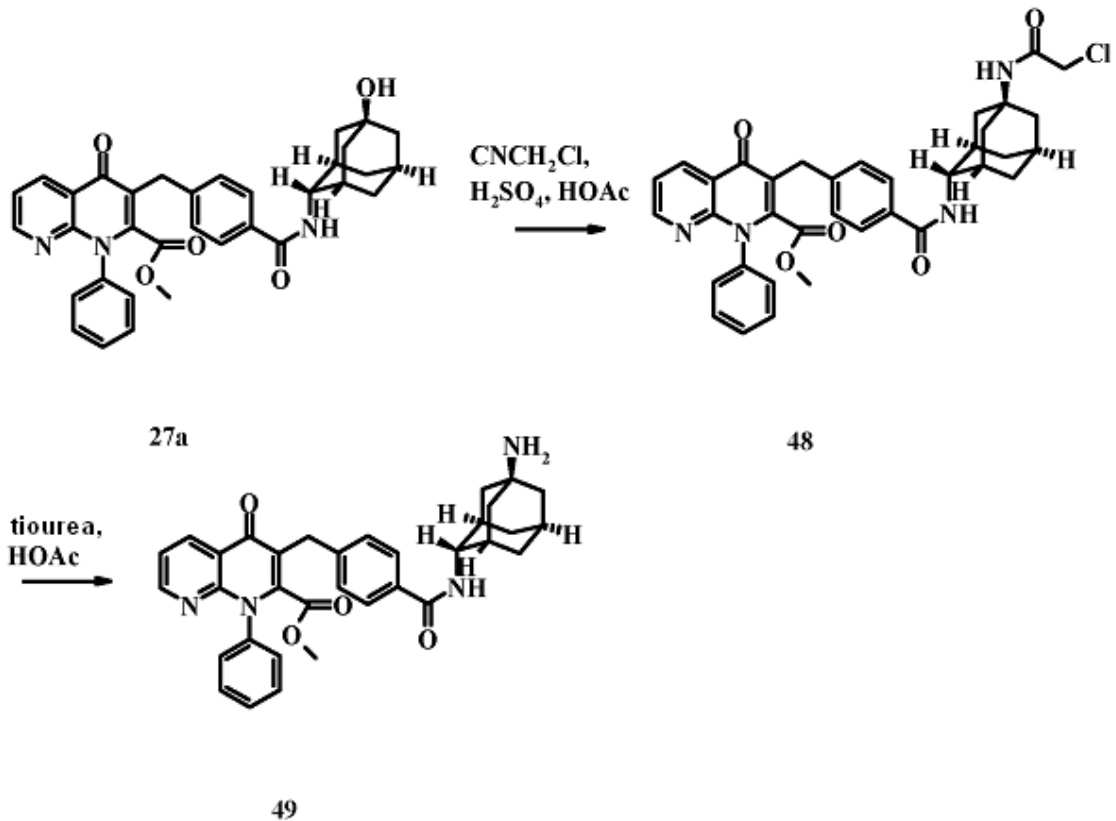
20

Esquema 12



El compuesto 47a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 12. El compuesto 2 se puede tratar con el éster de metilo del ácido 4-formil-benzoico disponible en el mercado en condiciones convencionales de condensación de aldoles para proporcionar la olefina, el compuesto 42 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). (Nota: Durante esta reacción se pueden obtener cantidades variables de éster hidrolizado). La olefina, el compuesto 42, se puede reducir a continuación en condiciones convencionales de hidrogenación para proporcionar el compuesto 43 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 43 se puede tratar a continuación con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 44 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El oxalilato de metilo, el compuesto 44, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 45 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El éster de metilo del compuesto 45 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 46 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 46, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 47a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

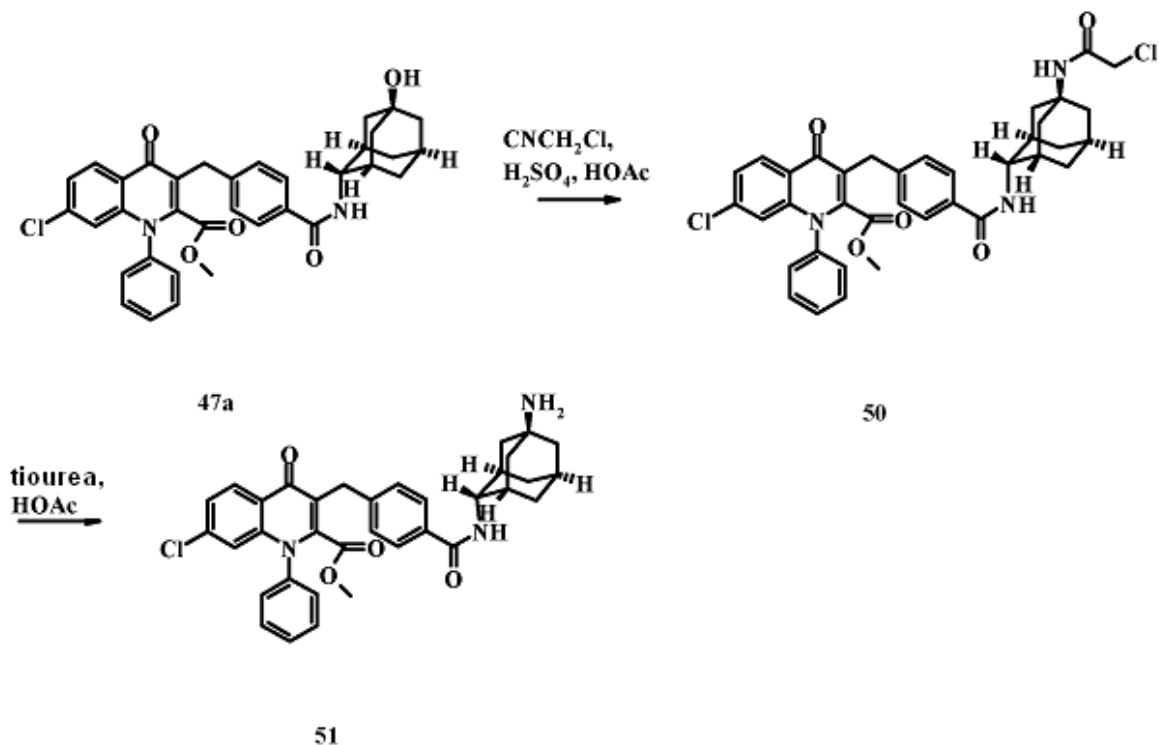
Esquema 13



El compuesto 49 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 13. Compuesto 27a se puede tratar en condiciones de reacción de Ritter para influir en la conversión en la cloro acetil amina, el compuesto 48 (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712). El compuesto 48 se puede tratar a continuación en las condiciones apropiadas para proporcionar el compuesto 49 (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712). El compuesto 49 se puede convertir en la sala apropiada, tal como sal de ácido clorhídrico, por tratamiento con una solución que contiene el ácido apropiado seguido de concentración de la solución resultante.

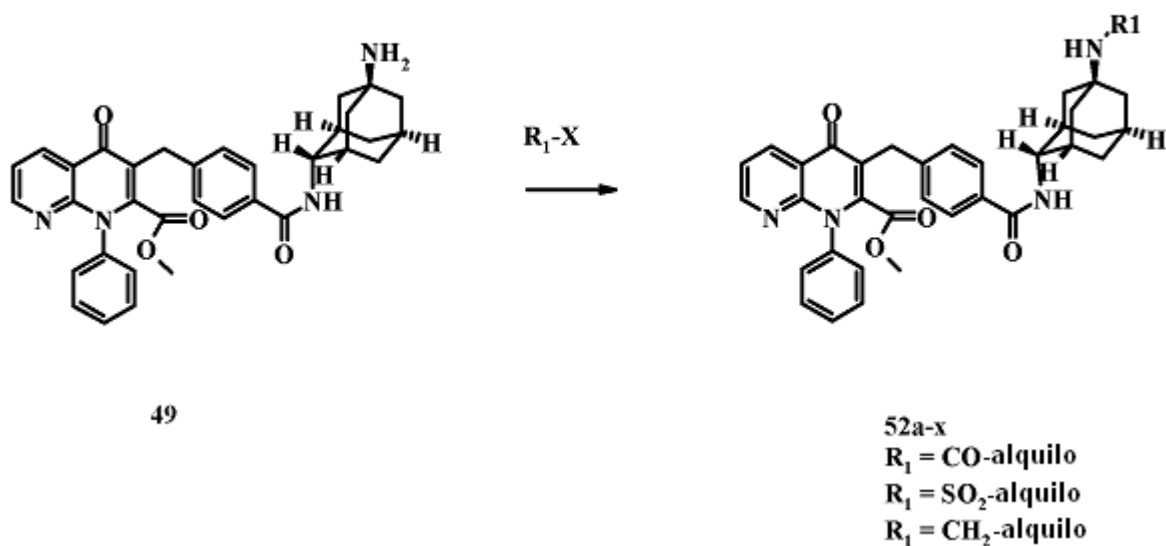


## Esquema 14



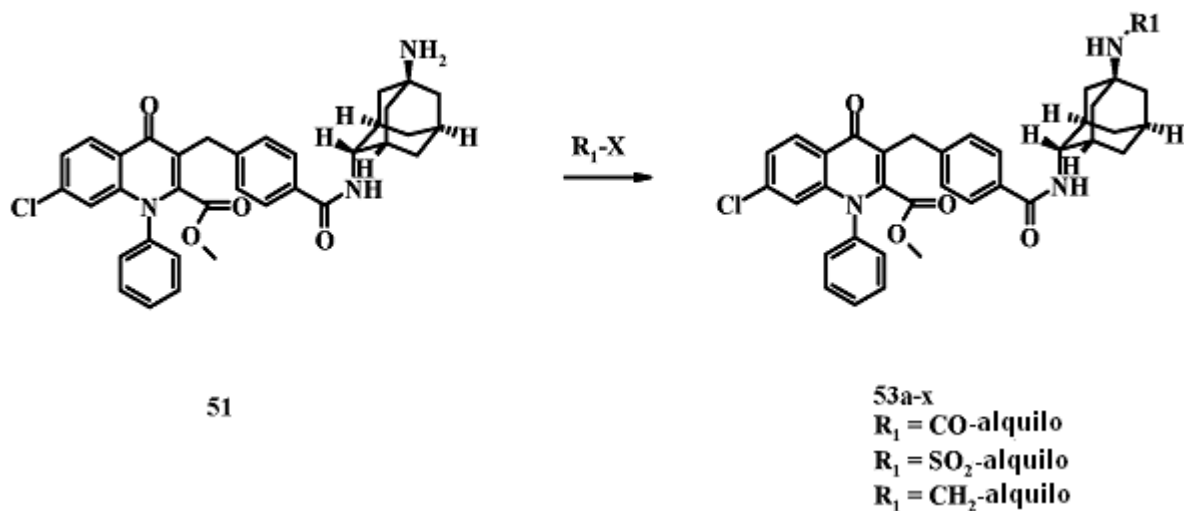
El compuesto 51 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 14. Compuesto 47a se puede tratar en condiciones de reacción de Ritter para influir en la conversión en la cloro acetil amina, el compuesto 50 (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712). El compuesto 50 se puede tratar a continuación en las condiciones apropiadas para proporcionar el compuesto 51 (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712). El compuesto 51 se puede convertir en la sal apropiada, tal como sal de ácido clorhídrico, por tratamiento con una solución que contiene el ácido apropiado seguido de concentración de la solución resultante.

## Esquema 15



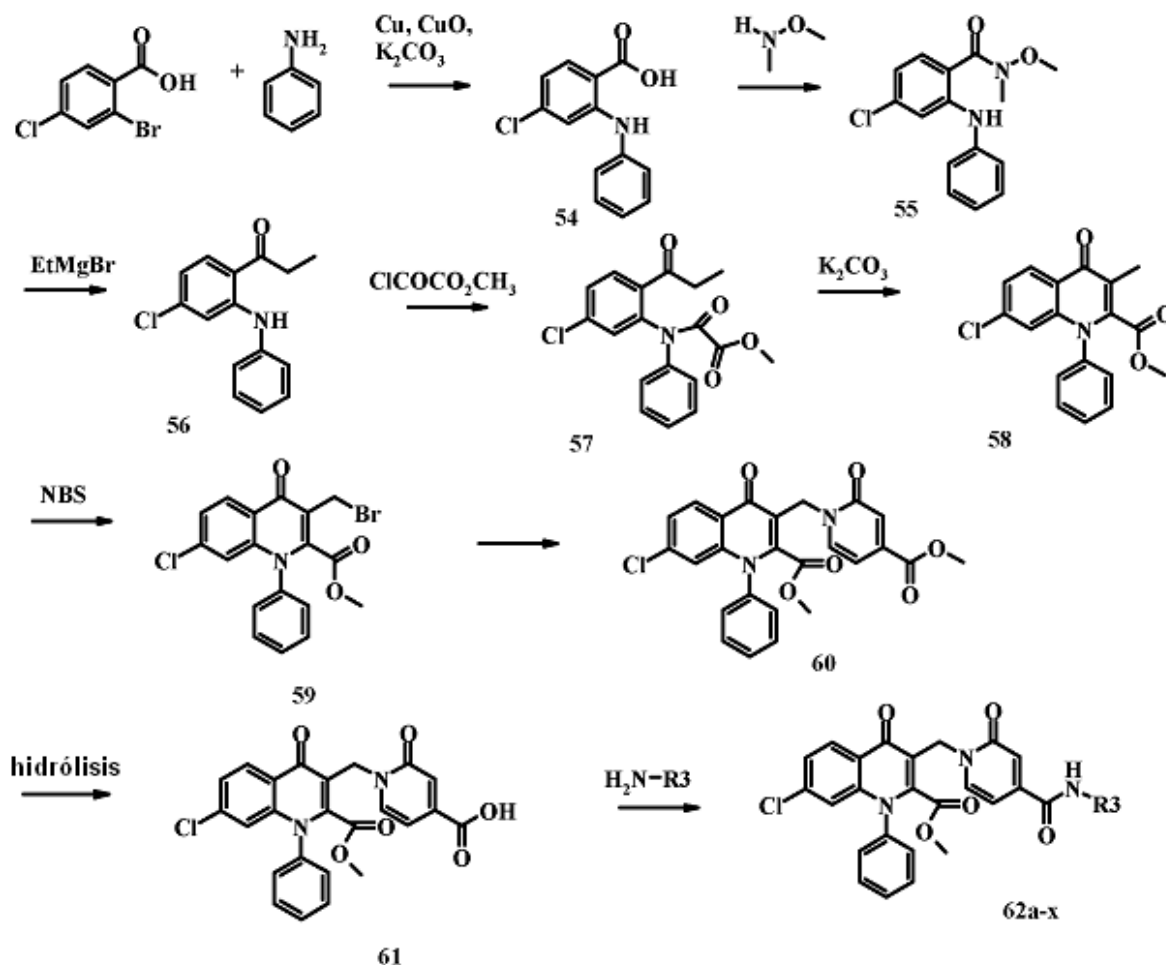
- 5 Los compuestos 52a-x se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 15. El compuesto 49 se puede tratar en condiciones de alquilación, acilación o sulfonilación para producir los compuestos 52a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). El compuesto 49 también se puede tratar en condiciones de apertura del anillo de epóxido para producir los compuestos 52a-x (véase por ejemplo, Calet, S., Urso, F., Alper, H., J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 931-934). Puede ser necesaria la desprotección o conversión química final de los compuestos 52a-x para producir el compuesto final deseado.

Esquema 16



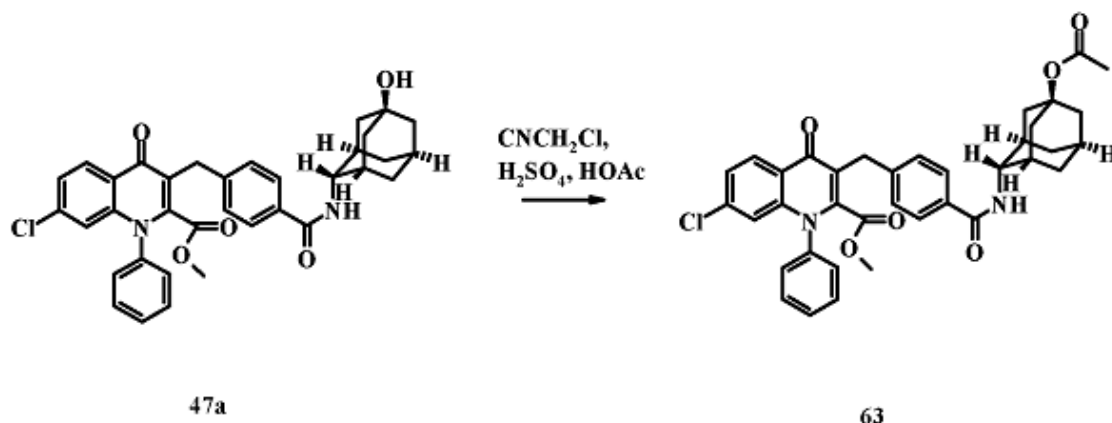
- 10 Los compuestos 53a-x se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 16. El compuesto 51 se puede tratar en condiciones de alquilación, acilación o sulfonilación para producir los compuestos 53a-x (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2006/024627 A2). El compuesto 51 c también se puede tratar en condiciones de apertura del anillo de epóxido para producir los compuestos 53a-x (véase por ejemplo, Calet, S., Urso, F., Alper, H., J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 931-934). Puede ser necesaria la desprotección o conversión química final de los compuestos 53a-x para producir el compuesto final deseado
- 15

Esquema 17



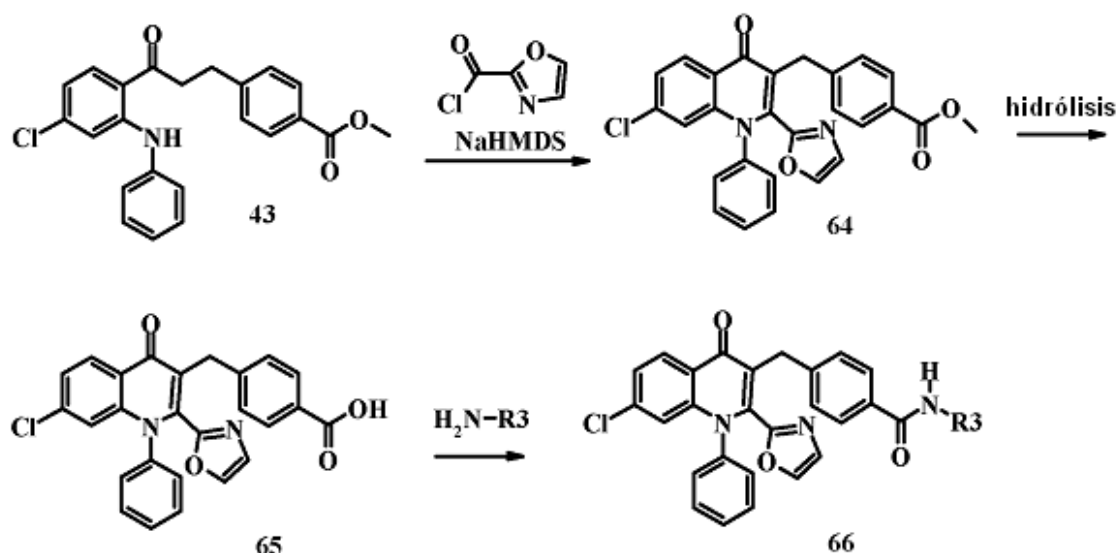
El compuesto 62a-x se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 17. El ácido 2-bromo-4-clorobenzoico disponible en el mercado se puede tratar con anilina en condiciones convencionales del desplazamiento de haluro de arilo catalizado con metal para proporcionar el compuesto 54 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 54 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-hidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, el compuesto 55 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El compuesto 55 se puede tratar con etil magnesio bromuro en condiciones de Grignard convencionales para proporcionar el compuesto 56 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 56 se puede tratar a continuación con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 57 (véase por ejemplo, el documento de patente PCTWO2008/138920 A1). El oxalilato de metilo, el compuesto 57, se puede ciclar a continuación usando carbonato potásico para dar el compuesto 58 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El compuesto 58 se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de bromación de radicales para proporcionar el compuesto 59 (véase por ejemplo, Gauvan, P.J.F, Trova, M.P., Gregor-Boros, L., Bocckino, S.B., Crapo, J.D., y Day, B.J., *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 3013-3021). El compuesto 59 se puede tratar a continuación con un nucleófilo apropiado en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 60 (véase por ejemplo, WO 2008/041075). El éster de metilo del compuesto 60 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 61 (véase por ejemplo, WO 2008/138920 A1). El ácido benzoico resultante, el compuesto 61, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los compuestos 62a-x (véase por ejemplo, WO 2008/138920 A1).

Esquema 18



El compuesto 63 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 18. El compuesto 47a se puede tratar en condiciones de reacción de Ritter convencionales para proporcionar el compuesto 63 (véase por ejemplo, Jirgensons, A., Kauss, V., Kalvinsh, I., Gold, M.R., Synthesis, 2000, 12, 1709-1712).

Esquema 19



El compuesto 66 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se representan en el Esquema 19. El compuesto 43 se puede tratar con cloruro de 2-oxazol carbonilo y hexametildisilazano sódico para proporcionar la quinolona 64 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1). El éster de metilo del compuesto 64 se puede tratar en condiciones convencionales de hidrólisis para formar el derivado de ácido benzoico correspondiente, el compuesto 65. El ácido benzoico resultante, el compuesto 65, en presencia de las aminas apropiadas se puede tratar a continuación en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el compuesto 66 (véase por ejemplo, el documento de patente PCT WO2008/138920 A1).

#### Composiciones Farmacéuticas y Administración

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para usos similares. los intervalos de dosificación adecuados por lo general son 1-500 mg al día, preferentemente 1-100 mg al día, y lo más preferentemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a

tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia el profesional médico implicado. Un experto habitual en la materia del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación excesiva y en confianza con el conocimiento personal y la divulgación de la presente Solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas que incluyan las adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. El modo preferente de administración por lo general es oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de sufrimiento.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos, o diluyentes convencionales, se pueden colocar en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar formadas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcional con el intervalo de dosificación diaria que se pretende usar. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o y líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) mg de principio activo o, más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) mg, por comprimido, son en consecuencia formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención se pueden formular en una gran diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas como el componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encarcelación. En los polvos, el vehículo por lo general es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo por lo general se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente un uno (1) a aproximadamente un setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto tipo con material de encapsulamiento tal como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, se rodea con un vehículo, que está en asociación con el mismo. De forma análoga, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas, y pastillas para chupar se pueden presentar como formas sólidas adecuadas para administración oral. Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se pretende convertir poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulgentes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, y espesantes adecuados. Las soluciones acuosas se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas cargadas previamente, infusión de volumen pequeño o en envases de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones deben adquirir formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos u acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulgentes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico

de sólido estéril o por liofilización de solución para constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de piógenos, estéril.

5 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica a la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las tomadas y las cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las soluciones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general también contendrán uno o más agentes emulgentes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden 10 agentes activos en una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y lavados vocales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

15 Los compuestos de la invención también se pueden formular para administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa de forma homogénea, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se permite que enfríe, y se solidifica.

20 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración vaginal. Los supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverización es que contiene, además del principio activo, vehículos tales que en la técnica se sabe que son apropiados.

25 Los compuestos objeto se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal con medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o de múltiples dosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, ésto lo puede conseguir el paciente administrando un volumen determinado previamente, apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, ésto se puede conseguir por ejemplo por medio de una bomba de pulverización con atomización medida.

30 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración como aerosol, en particular al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto por lo general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Un tamaño de partícula tal se puede obtener con medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, 35 triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también fue de contener de forma conveniente un tensioactivo tal como as lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar mediante una válvula medida. Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en una forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo de polvo 40 formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases de tipo blíster a partir de los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

45 Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con revestimientos entéricos adaptados para administración de liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de administración del fármaco transdérmicos o subcutáneos drug. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica se unen con frecuencia a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazaciclo- 50 heptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan por vía subcutánea en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lípida, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico. Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades separadas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea, o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada. 60

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención. 65

## ES 2 535 941 T3

Las composiciones farmacéuticas de los Compuestos objeto para administración a través de varias vías de administración se preparan como se describe en este Ejemplo.

Composición para Administración Oral (A)

Ingrediente	% en p/p
Principio activo	20,0 %
Lactosa	79,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %

- 5 Los ingredientes se mezclan y se proporcionan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada uno; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

Composición para Administración Oral (B)

Ingrediente	% en p/p
Principio activo	20,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Croscarmelosa sódica	2,0 %
Lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0 %

- 10 Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. La formulación se seca a continuación y se le da forma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada para formar comprimidos.

Composición para Administración Oral (C)

Ingrediente	% en p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

- 15 Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación Parenteral (D)

Ingrediente	% en p/p
Principio activo	0,25 g
Cloruro Sódico	Cs para hacerla isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

El principio activo se disuelve en una parte del agua a la inyección. A continuación, se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para preparar la solución isotónica. La solución se prepara hasta el peso con el resto

del agua para inyección, se filtra a través de una membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

5 Los objetos adicionales, ventajas, y nuevas características de la presente invención serán evidentes para los expertos la materia después del examen de los siguientes ejemplos de la misma, que no pretenden ser limitantes.

#### Indicaciones y Métodos de Tratamiento

10 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JNK y como tal se espera que sean eficaces en el tratamiento de una amplia gama de trastornos mediados por JNK. Los trastornos mediados por JNK a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enfermedad renal, trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedad neurológica, y cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar uno o más de tales trastornos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar un trastorno mediado por JNK tal como artritis reumatoide, asma, diabetes de tipo II, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o apoplejía.

15 La solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK en un sujeto que padece un trastorno mediado por JNK, comprendiendo dicho método la administración, a un sujeto con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

20 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK se caracteriza por proliferación celular.

25 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es artritis.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, la artritis es artritis reumatoide.

30 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es asma.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es diabetes.

35 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Parkinson.

40 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es apoplejía isquémica.

45 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es cancer.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es cáncer cerebral.

50 En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es leucemia.

En ciertas realizaciones del método para tratar un trastorno mediado por JNK, el trastorno mediado por JNK es enfermedad renal.

55 Terapia de Combinación (no solamente para inflamación)

60 La solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK que comprende la coadministración, a un paciente con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de cualquiera de las realizaciones, variaciones, o aspectos anteriores.

#### **Ejemplos**

65 Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para permitir a los expertos en la materia que comprendan de forma más clara y para que pongan en práctica la presente invención. No se deberían considerar como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.



Abreviaturas

5 Ac<sub>2</sub>O : Anhídrido acético; AcOH : Ácido acético; DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCE : 1,2-Dicloroetano;  
 DCM : Diclorometano/Cloruro de metileno; DIPEA : Diisopropiletilamina; DMF : *N,N*-dimetilformamida; DMSO :  
 Dimetil sulfóxido; EDCI : Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et<sub>2</sub>O : Éter dietílico; EtOH :  
 Etanol/Alcohol etílico; EtOAc : Acetato de etilo; HOBt : 1-Hidroxibenzotriazol; LDA : Diisopropilamida de litio; LiHMDS  
 : Bis(trimetilsilil)amida de litio; m-CPBA : Ácido 3-cloroperoxibenzoico; MeOH : Metanol/Alcohol metílico; MW :  
 10 Microondas; NMP : 1-Metil-2-pirrolidinona; PMB : 4-Metoxi bencilo; TA : Temperatura ambiente; TBME : *terc*-Butil  
 metil éter; TFA : Ácido trifluoroacético; Tf<sub>2</sub>O : Anhídrido trifluorometanosulfónico; THF : Tetrahidrofurano; TLC :  
 Cromatografía en capa fina.

Condiciones Generales

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una diversidad de métodos representados en las  
 reacciones de síntesis ilustrativas que se describen a continuación en la sección de Ejemplos.

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos por lo general están disponibles  
 en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los  
 20 expertos en la materia siguiendo procedimientos que se exponen en referencias tales como Reagents for Organic  
 Synthesis de Fieser y Fieser, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; Chemistry of Carbon Compounds de  
 Rodd, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Complementarios; y Organic Reactions, Wiley & Sons:  
 New York, 1991, Volúmenes 1-40. Se debería observar que los esquemas de reacción de síntesis mostrados en la  
 sección de Ejemplos son simplemente ilustrativos de algunos métodos mediante los que se pueden sintetizar los  
 25 compuestos de la invención, y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y  
 serán sugeridos por un experto en la materia que se han mencionado en la divulgación contenida en la presente  
 solicitud.

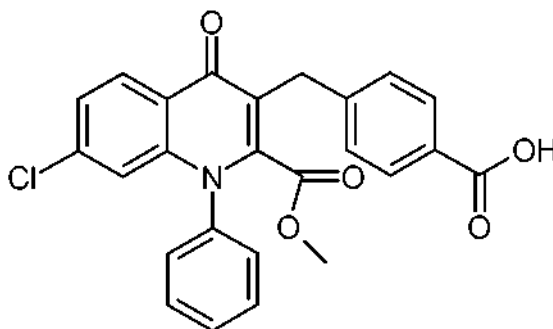
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacción de síntesis se pueden aislar y  
 30 purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a, filtración, destilación,  
 cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales,  
 que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique de otro modo, las reacciones que se describen en el presente documento por lo general  
 35 se realizan en una atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de reacción de  
 aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, a menudo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente  
 125 °C, y más a menudo y de forma conveniente aproximadamente a temperatura de la habitación (o ambiente), por  
 ejemplo, aproximadamente a 20 °C.

Se realizó cromatografía líquida a alta presión con fase inversa preparativa (RP HPLC) usando uno de los sistemas  
 40 siguientes: (A). una bomba / controlador Waters Delta prep 4000, un detector 486 ajustado a 215 nm, y un colector  
 de fracciones LKB Ultrarac; o (B). un sistema de LC/MS de Sciex con un spec de masas cuadr. individual 150 EX, un  
 sistema de LC de Shimadzu, un autoinyector LEAP, y un colector de fracciones de Gilson. La muestra se disolvió en  
 una mezcla de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso 20 mM o acetonitrilo / agua / TFA, aplicada en una columna  
 45 Pursuit C-18 de 20 x 100 mm y se eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal de B al 10 %-90 %, en el que (A):  
 acetato de amonio acuoso 20 mM (pH 7,0) y (B): acetonitrilo o (A): agua con TFA al 0,05 % y (B): acetonitrilo con  
 TFA al 0,05 %.

Ejemplos Preparativos

50 Éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Un matraz de tres bocas equipado con un embudo de adición, un termómetro, y un agitador mecánico suspendido se cargó con 2-amino-4-clorobenzonitrilo (150 g, 983 mmol) y tetrahydrofurano (3,0 l). El matraz de reacción se enfrió a 15 °C y después se trató con cloruro de metil magnesio (825 ml, 2,48 mol). A continuación de que se completara la adición del cloruro de metil magnesio, el baño de refrigeración se retiró. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y después se trató lentamente con una solución de agua (500 ml) y ácido clorhídrico concentrado (300 ml) a la vez que se mantenía la temperatura de la reacción a 25 °C. La suspensión espesa resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. En este momento, la mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con hidróxido sódico sólido (300 g) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, los compuestos orgánicos se retiraron por decantación. La pasta espesa restante se repartió entre agua (2 l) y metil *terc*-butil éter (2 l). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron al vacío y a continuación se absorbieron sobre sílice. La cromatografía ultrarrápida (columna sobre gel de sílice de 4" x 16"; acetato de etilo al 1-3 %/hexanos) seguido de concentración de las fracciones apropiadas, suspendiendo con hexanos, filtración y secado proporcionó 1-(2-amino-4-clorofenil)etanona (81 g, 48,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, una sonda de termopar, un condensador de reflujo y un burbujeador de nitrógeno se cargó con 1-(2-amino-4-clorofenil)etanona (81 g, 478 mmol) en di-*n*-butil éter (1 l). La reacción se trató a continuación con carbonato potásico pulverizado (200 g, 1,45 mol) y cobre en polvo (5 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 140-145 °C durante 3 h. En este momento, se añadieron carbonato potásico (100 g, 0,72 mol), yodobenceno (100 g, 0,49 mol) y cobre en polvo (2 g, 31 mmol) adicionales. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se filtró y se lavó con metil *terc*-butil éter. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna sobre gel de sílice de 4" x 16"; acetato de etilo al 0-2 %/hexanos) seguido de concentración de las fracciones apropiadas, suspensión con hexanos, filtración y secado proporcionó 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)etanona (79,3 g, 67,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador, un burbujeador de nitrógeno, un embudo de adición y un termómetro se cargó con 1-(4-cloro-2-(fenilamino)fenil)etanona (79,3 g, 323 mmol) y metanol (628 g, 793 ml). La reacción se trató a la vez que se agitaba con una solución de metóxido sódico (25 % en peso en metanol, 119 ml, 520 mmol) seguido de la adición de 4-formilbenzoato de metilo (53,0 g, 323 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. En este momento, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-benzoico (115 g, 90,9 %) en forma de un sólido de color rojo. Este material se usó sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador se cargó con éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-benzoico (5,5 g, 14,0 mmol) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. En este momento, el catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propil]-benzoico (5,5 g, 99,5 %) en forma de un sólido gomoso. Este material se usó sin purificación adicional.

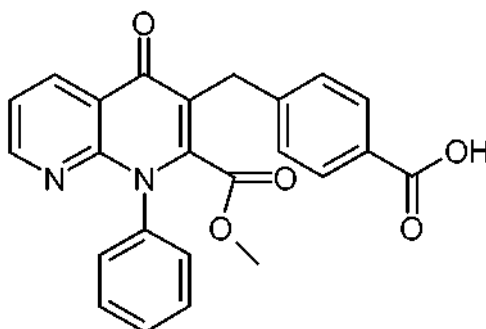
Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo enfriado con agua, un burbujeador de nitrógeno y un termómetro se cargó con éster de metilo del ácido 4-[3-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-3-oxo-propil]-benzoico (54 g, 137 mmol), tolueno (2 l, 18,8 mol) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (200 ml, 2,17 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. En este momento, la mezcla de reacción se concentró hasta una goma espesa. Este residuo se disolvió en metanol (1 l), se trató con carbonato potásico (31 g) y se agitó durante una noche. En este momento, la reacción se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se trató con ácido acético (50 ml) y a continuación se concentró al vacío. El residuo se absorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (columna de 2" x 6"; acetato de etilo al 50-66 %/hexanos) seguido de concentración de las fracciones apropiadas produjo un sólido. Este sólido se suspendió con acetato de etilo/hexanos a 1:1, se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metoxicarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (34 g, 53,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico, un burbujeador de nitrógeno y un termómetro se cargó con éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metoxicarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (34 g, 73,6 mmol) metanol (600 ml) y 1,4-dioxano (300 ml). La mezcla resultante se trató con hidróxido de litio (3,52 g, 146 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante el fin de semana. En este momento, la reacción se calentó a 35 °C y se agitó a 35 °C durante una noche. La reacción se trató a continuación con hidróxido de litio (3,5 g, 1,46 mmol) y agua (10 ml) adicionales y se continúa con la agitación a 35 °C durante una noche. En este momento, se añadió 1,4-dioxano (300 ml) adicional a la reacción. La reacción se agitó a 35 °C durante una noche. La reacción se calentó a continuación hasta 40 °C momento en el que se agitó durante 8 h y después se agitó a 35 °C durante una noche. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se trató con ácido clorhídrico concentrado (25 ml) y acetato de metilo (500 ml) y se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-

bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (27,5 g). Se obtuvo una cantidad adicional de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (3 g, rendimiento total: 92,5 %) a través de concentración del filtrado y recogida de los sólidos resultantes. Este material se usó sin purificación adicional.

5

Éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



10 Una solución de ácido 2-cloronicotínico (20,0 g, 127 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (600 ml, 0,21 M) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (66 ml, 379 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (13,63 g, 140 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (84,25 g, 190 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 d. La reacción resultante se concentró al vacío, se recogió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 250 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato

15 sódico (2 x 250 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se aclararon con acetato de etilo, y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (cromatografía en columna IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 400 g de gel de sílice, acetato de etilo al 25-50 %/hexanos) proporcionó 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (23,58 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 Una solución de 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (23,6 g, 118 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml, 0,34 M) a 0 °C se trató gota a gota mediante un embudo de adición con cloruro de metil magnesio (solución 3,0 M en tetrahidrofurano, 100 ml, 300 mmol). La reacción se convirtió en una mezcla de color blanco opaca muy espesa y se diluyó con tetrahidrofurano adicional (150 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. En este momento, la reacción

25 se inactivó cuidadosamente con agua (250 ml) y a continuación se repartió entre agua adicional (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con acetato de etilo, y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 280 de AnaLogix, columna sobre 400 g de gel de sílice, acetato de etilo al 25-50 %/hexanos) proporcionó

30 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona (13,17 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Una solución de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona (6,42 g, 41,3 mmol) y 1,4-dioxano (70 ml, 0,59 M) en un recipiente de tubo sellado se trató con ácido *DL*-10-alcanforsulfónico (23,96 g, 103 mmol). El recipiente se selló fuertemente, se colocó detrás de un escudo de detonación, y se calentó a 75 °C. En este momento, el recipiente de reacción se retiró

35 del baño de aceite, se abrió con cuidado, se trató rápidamente con anilina (5,6 ml, 61,5 mmol), se volvió a sellar, y se redujo de nuevo en el baño de aceite. La reacción se calentó a continuación a 80 °C, momento en el que se agitó durante 3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 250 ml), agua (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con acetato de etilo, y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 280 de AnaLogix, columna sobre 220 g de gel de sílice, acetato de etilo al 1-20 %/hexanos) proporcionó 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona

40 (3,14 g, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona (2,13 g, 10,0 mmol) en metanol (42 ml, 0,24 M) se trató con metóxido sódico (solución de metanol al 25 % en peso, 4,6 ml, 20,1 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (2,04 g, 12,4 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con una solución al 10 % de metanol/cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con cloruro de metileno, y se concentraron sobre gel de sílice al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 280

50 de AnaLogix, columna de 80 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20 %/hexanos) proporcionó el éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (3,43 g, 95 %) en forma de un sólido de color naranja.

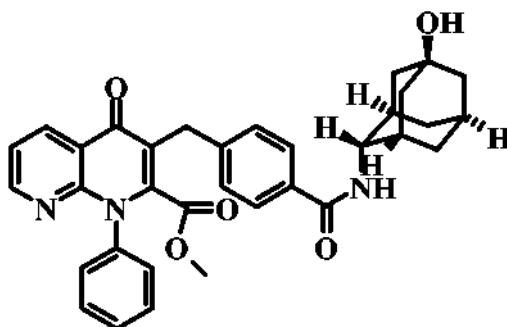
Una mezcla de éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (2,45 g, 6,84 mmol) y acetato de etilo (280 ml, 0,024M) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (0,24 g, 10 % el peso del material de partida usado). El matraz se equipó con una atmósfera de hidrógeno, y la reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con acetato de etilo, y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 280 de AnaLogix, columna de 80 g de gel de sílice, acetato de etilo al 1-20 %/hexanos) proporcionó el éster de metilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (2,00 g, 81 %) en forma de un sólido de color naranja.

Una solución de éster de metilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (2,00 g, 5,55 mmol) en tolueno (100 ml, 0,055 M) se trató con cloruro de metil oxalilo (5,0 ml, 54,2 mmol). La reacción se calentó a 130 °C momento en el que se agitó durante 6 h. En este momento, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-{3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil}-benzoico. Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 4-{3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil}-benzoico (suponer 5,55 mmol) en metanol (55 ml, 0,10 M) se trató con carbonato potásico (7,69 g, 55,6 mmol). La reacción se calentó a 85 °C momento en el que se agitó durante 4 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se recogió continuación en agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2-3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se filtró, se aclaró con agua, y se secó al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (1,89 g, 82 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color marrón claro.

Ejemplo 1.

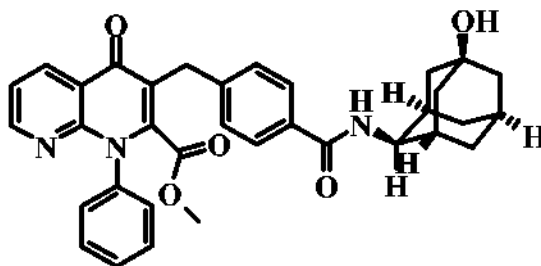
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (6,44 g, 15,5 mmol) en cloruro de metileno (150 ml, 0,1 M) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (20,0 g, 27 ml, 153 mmol), clorhidrato de (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 3,33 g, 16,3 mmol), clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida (4,91 g, 25,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3,41 g, 24,7 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2 x 200 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml), y agua (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se aclararon con cloruro de metileno y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se absorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 220 g de gel de sílice, acetato de etilo al 100 % seguido de metanol al 1-5 %/cloruro de metileno). Las fracciones puras del producto se combinaron, se concentraron al vacío y a continuación se volvieron a disolver en metanol y se concentraron al vacío (cuatro veces) y se secaron a alto vacío para proporcionar solvato de metanol del éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo claro, fino (6,59 g, 75 %). ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 564,2493 encontrado 564,2493; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (d, *J* = 11,49 Hz, 2 H) 1,50 -1,80 (m, 6 H) 1,85 - 2,17 (m, 5 H) 3,45 (s, 3 H) 3,77 - 3,96 (m, 3 H) 4,41 (s, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,38 - 7,59 (m, 6 H) 7,69 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J* = 7,91, 1,88 Hz, 1 H) 8,68 (dd, *J* = 4,52, 1,88 Hz, 1 H).

Ejemplo 2.

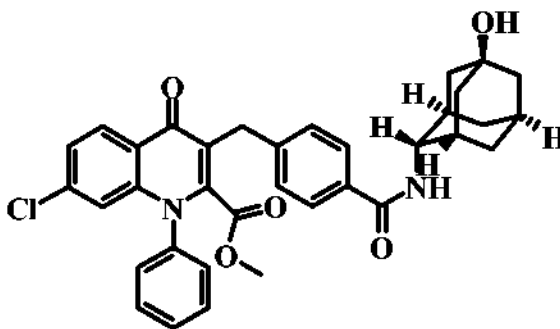
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (0,18 g, 0,43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,2 ml, 0,2 M) se trató con *N,N*-diisopropiletamina (225  $\mu$ l, 1,29 mmol), clorhidrato de 4-amino-adamantan-1-ol (mezcla de isómeros *cis* y *trans*) (83,5 g, 0,45 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (0,29 g, 0,65 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna sobre 40 g de gel de sílice, metanol al 0,5-4 %/cloruro de metileno) proporcionó dos conjuntos de fracciones de producto. Cada conjunto de fracciones se combinó, se concentró al vacío y a continuación se volvió a disolver en etanol, se concentró y se secó a alto vacío. La fracción de producto que contenía un material de *r<sub>f</sub>* más elevado proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoi)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (78,6 mg, 32,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. ES<sup>+</sup>-HRMS *m/e* calc. para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 564,2493 encontrado 564,2493; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,35 (d, *J* = 11,77 Hz, 2 H) 1,48 - 1,73 (m, 6 H) 1,81 - 2,22 (m, 5 H) 3,36 - 3,51 (m, 3 H) 3,73 - 3,87 (m, 3 H) 4,32 (s, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,45 Hz, 2 H) 7,39 - 7,57 (m, 6 H) 7,68 (d, *J* = 8,15 Hz, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H) 8,56 (dd, *J* = 8,00, 1,96 Hz, 1 H) 8,67 (dd, *J* = 4,53, 1,81 Hz, 1 H). La fracción de producto que contenía el material de *r<sub>f</sub>* más bajo proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoi)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro[1,8]naftiridina-2-carboxílico (128,7 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 3.

Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoi)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

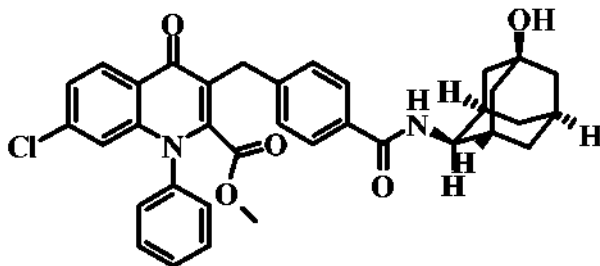


Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (100 mg, 223  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletamina (291 mg, 2,25 mmol), clorhidrato de (1S,3R,5S,7S)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 71,8 mg, 335  $\mu$ mol), clorhidrato de 1-[3-dimetil-aminopropil]-3-etilcarbodiimida (69,2 mg, 357  $\mu$ mol) y 1-hidroxibenzotriazol (55,8 mg, 357  $\mu$ mol). La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de carbonato potásico 1 M, agua y a una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se absorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 310 de Varian, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 0-6 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoi)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (33,3 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS *m/e* calc. para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 597,2151 encontrado 597,2151; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 5H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,85 - 3,96 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,89 - 2,11 (m, 5H), 1,55 - 1,75 (m, 6H), 1,31 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H).

## Ejemplo 4.

Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

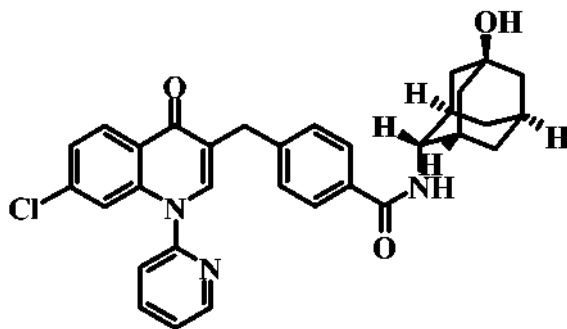
5



Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (100 mg, 223  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletamina (291 mg, 2,25 mmol), clorhidrato de (1*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 71,8 mg, 335  $\mu$ mol), clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida (69,2 mg, 357  $\mu$ mol) y 1-hidroxibenzotriazol (55,8 mg, 357  $\mu$ mol). La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de carbonato potásico 1 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se absorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Intelliflash 310 de Varian, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 0-6 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (50,3 mg, 37,7 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 597,2151 encontrado 597,2149; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 5H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,16 (s a, 2H), 2,01 (s a, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,50 - 1,71 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H).

## Ejemplo 5.

*rel*-4-(7-Cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida



Un matraz de tres bocas de 2 litros equipado con un embudo de adición, una entrada de argón, y un agitador mecánico suspendido se cargó con 2-amino-4-clorobenzonitrilo (15 g, 0,098 mol) y éter dietílico anhidro (1,2 l). El matraz de reacción se volvió a llenar con gas argón. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo. En este momento, la reacción se trató con una solución de cloruro de metil magnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 100 ml, 0,30 mol). El proceso de adición se produjo durante 90 min. En este momento, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 90 min. La reacción se calentó a continuación a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 20 min. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a -60 °C usando un baño de hielo seco/acetona y a continuación se trató lentamente gota a gota con una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (100 ml). A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 18 °C con agitación durante el transcurso de 3 h. En este momento, la reacción se trató con una cantidad adicional de la solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (100 ml). En este momento, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se separó y se dejó aparte. La fase acuosa se llevó a pH 9 mediante la adición lenta de hidróxido potásico sólido con agitación. La mezcla resultante se extrajo a continuación con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(2-amino-4-

clorofenil)etanona (16,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color castaño. Este material se usó sin purificación adicional.

5 Una solución de 1-(2-amino-4-clorofenil)etanona (1000 mg, 5,9 mmol) en dioxano (14,7 ml) a 25 °C en un matraz de reacción a alta presión de paredes gruesas se trató con fenóxido sódico (958 mg, 8,25 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (108 mg, 118 μmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (75,1 mg, 130 μmol) y 2-cloropiridina (669 mg, 5,9 mmol). El matraz de reacción se tapó fuertemente y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con una solución al 10 % de metanol/cloruro de metileno (50 ml) y se filtró a través de una capa de Celite® aclarando con una solución al 10 % de metanol/cloruro de metileno (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa (acetato de amonio/acetronitrilo con ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético de 1-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-etanona (544 mg, 25,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H<sup>+</sup>] 247,0633 encontrado 247,0628; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,26 (s a, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,71 (d, J = 6,4 Hz, 1 H) 8,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,28 - 7,45 (m, 3 H) 7,19 (s a, 1 H) 1,82 (s a, 3 H).

20 Una mezcla de la sal del ácido trifluoroacético de 1-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-etanona (273 mg, 757 μmol) en metanol (3,78 ml) a 25 °C se trató con 4-formilbenzoato de metilo (124 mg, 757 μmol) y metóxido sódico en metanol (4,37 M, 520 μl, 2,27 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[(E)-3-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-oxo-propenil]-benzoico (287,3 mg, 96,6 %) en forma de un sólido de color naranja. El material se usó sin purificación adicional.

25 Una mezcla de éster de metilo del ácido 4-[(E)-3-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-oxo-propenil]-benzoico (287 mg, 731 μmol) en metanol (12,2 ml) a 25 °C se trató con óxido de platino (IV) (8,3 mg, 36,5 μmol). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a 25 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite® para retirar el catalizador. El Celite® se aclaró con una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[(E)-3-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-oxo-propil]-benzoico (291 mg, cuant.) en forma de un sólido de color verde oscuro. El material se usó sin purificación adicional.

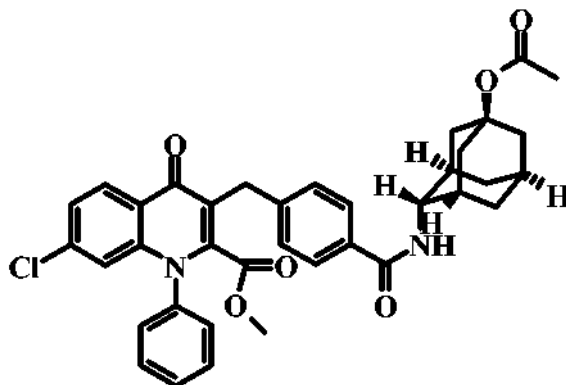
35 Una solución de *N,N*-dimetilformamida (268 mg, 286 μl, 3,67 mmol) y tetrahydrofurano (2,94 ml) enfriada a 0 °C se trató con cloruro de oxalilo (373 mg, 256 μl, 2,94 mmol). Durante el proceso de adición, se produjo una evolución vigorosa del gas, la reacción se hizo turbia y se forma un precipitado de color blanco espeso. En este momento, el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 45 min y después se concentró al vacío. La pasta de color blanco resultante se trató con tolueno (11,8 ml) y éster de metilo del ácido 4-[(E)-3-[4-cloro-2-(piridin-2-ilamino)-fenil]-3-oxo-propil]-benzoico (290 mg, 734 μmol). Esta mezcla se calentó a continuación a 115 °C durante 5 h y a continuación se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g; metanol/cloruro de metileno al 1-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 4-(7-cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (28,7 mg, 9,65 %) en forma de un sólido de color marrón. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 405,1000 encontrado 405,0995; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,14 - 8,24 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 7,43 (m, 1 H) 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H). Una solución de éster de metilo del ácido 4-(7-cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (28 mg, 69,2 μmol) en tetrahydrofurano (553 μl) a 25 °C se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5,8 mg, 138 μmol) en agua (138 μl). La reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. En este momento, LCMS indicaba que la reacción era incompleta. La reacción se trató con monohidrato de hidróxido de litio adicional (5,8 mg, 138 μmol). La reacción se agitó durante una noche a 25 °C. En este momento, LCMS todavía indicaba que la reacción era incompleta. La reacción se trató con una tercera porción de monohidrato de hidróxido de litio (5,8 mg, 138 μmol). La reacción se agitó durante una noche a 25 °C. En este momento, la reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (1 x 30 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con una solución al 10 % de metanol/cloruro de metileno (3 x 50 ml). Estos compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. para proporcionar ácido 4-(7-cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (18 mg, 66,6 %) en forma de un sólido de color marrón claro. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 391,0844 encontrado 391,0835; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,73 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 3 H) 7,68 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 3 H) 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 3,88 (s, 1 H).

65 Una solución de ácido 4-(7-cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (16 mg, 40,9 μmol), clorhidrato de (1S,3R,4S,5S,7S)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 6,85 mg, 40,9 μmol), clorhidrato de 1-[3-dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida (12,7 mg, 65,5 μmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9,03 mg, 65,5 μmol) en cloruro de metileno (1,64 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (53,4 mg, 72,2 μl, 409 μmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con

cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno al 1,5-5 %) proporcionó 4-(7-cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida (7,8 mg, 35,3 %) en forma de un sólido de color marrón claro. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 540,2048 encontrado 540,2038; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,74 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 8,21 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 3 H) 7,45 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 3,90 (s, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 1,91 - 2,13 (m, 5 H) 1,56 - 1,76 (m, 6 H) 1,32 (d, J = 12,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 6.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetoxi-adamantan-2-ilcarbamoyl)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



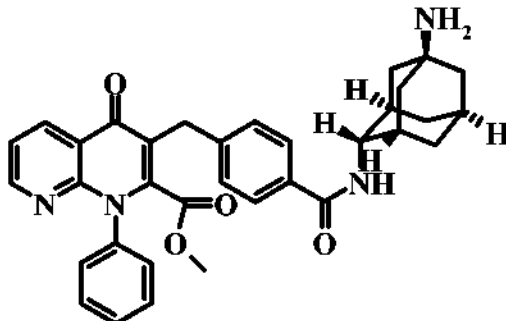
Una mezcla de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoyl)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (74,9 mg, 125 μmol) y cloroacetnitrilo (102 mg, 85 μl, 1,32 mmol) se trató con ácido acético glacial (105 mg, 100 μl, 1,74 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y a continuación se trató con ácido sulfúrico concentrado (184 mg, 100 μl, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. En este momento, se permitió que la reacción se calentara lentamente a 25 °C momento en el que se agitó durante 3,5 h. En este momento, la reacción se almacenó en el congelador durante una noche. En este momento, la reacción se dejó calentar la 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua con hielo (3 ml) y a continuación se diluyó adicionalmente con más agua (9 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. En este momento, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío doméstico durante una noche. La cromatografía líquida en fase inversa (columna Pursuit C-18; modificador de acetato de amonio/acetonitrilo) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetoxi-adamantan-2-ilcarbamoyl)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (10 mg, 12,5 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS-ES(+/-) calc. para C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>] 638 encontrado 638. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (s, 2 H) 1,41 (d, J = 12,09 Hz, 2 H) 1,93 (s, 3 H) 1,96 - 2,23 (m, 10 H) 3,44 (s, 3 H) 3,82 (s, 2 H) 3,97 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,66, 1,81 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 5 H) 7,86 (d, J = 6,45 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 8,66 Hz, 1 H).



## Ejemplo 7.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico

5

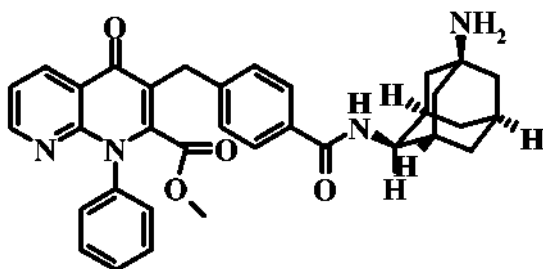


Una mezcla de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (80,4 mg, 143  $\mu$ mol) y cloroacetnitrilo (64,6 mg, 54  $\mu$ l, 856  $\mu$ mol) en ácido acético glacial (67,9  $\mu$ l) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido sulfúrico (126 mg, 68,4  $\mu$ l, 1,28 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación se permitió que se calentara gradualmente a 25 °C momento en el que se agitó durante una noche. En este momento, se añadieron ácido sulfúrico (0,12 ml) y ácido acético (0,12 ml) adicionales para facilitar la agitación y la disolución. La reacción continuó agitándose durante un periodo adicional de 24 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua y a continuación se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (112,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. El material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (91,4 mg, 143  $\mu$ mol) y tiourea (15,2 mg, 200  $\mu$ mol) en etanol (1,19 ml) se enfrió a 0 °C se trató con ácido acético glacial (238  $\mu$ l). La reacción se calentó a reflujo momento en el que se agitó durante una noche. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (5 ml) y se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo a continuación con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (4 g, metanol/cloruro de metileno al 2-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (26,6 mg, 33,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 563,2653 encontrado 563,3642; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,68 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 6,0 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 3 H) 7,50 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,11 (s a, 2 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 3,84 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 2,12 (s a, 2 H) 1,98 - 2,07 (m, 3 H) 1,81 - 1,88 (m, 2 H) 1,75 - 1,81 (m, 2 H) 1,73 (s a, 2 H) 1,37 (d, J = 12,1 Hz, 2 H).

## Ejemplo 8.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una mezcla de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (103,3 mg, 183  $\mu$ mol) cloroacetnitrilo (83,0 mg, 69,4  $\mu$ l, 1,1 mmol) en ácido acético glacial (87,3  $\mu$ l) se enfrió a 0 °C, se trató con ácido sulfúrico concentrado (162 mg, 87,9  $\mu$ l, 1,65 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua y a continuación se

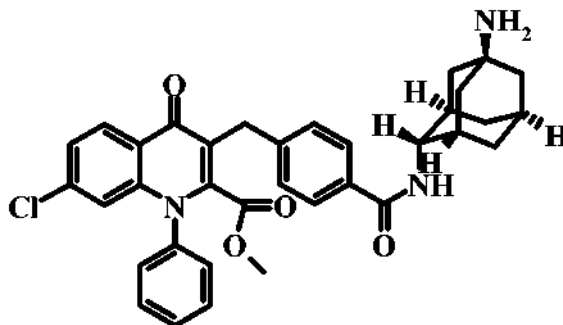
45

neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-[4-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico. Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (117 mg, 183  $\mu$ mol) y tiourea (19,5 mg, 256  $\mu$ mol) en etanol (1,52 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con ácido acético glacial (305  $\mu$ l). La reacción se calentó a reflujo momento en el que se agitó durante una noche. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (5 ml) y se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo a continuación con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (4 g, metanol/cloruro de metileno al 2-10 %) seguido de columna de cromatografía de fluidos supercríticos: YMC PVA-SIL; modificador: modificador de etanol al 40 %; caudal: 60 ml; longitud de onda: 250 nm) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (10,6 mg, 10,3 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 563,2653 encontrado 563,2645; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,9 Hz, 1 H) 8,57 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 1 H) 7,40 - 7,58 (m, 6 H) 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 4,32 - 4,39 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 2,07 (s a, 2 H) 1,77 - 1,98 (m, 3 H) 1,53 - 1,68 (m, 4 H) 1,16 - 1,50 (m, 6 H).

Ejemplo 9.

Éster de metilo del ácido rel-3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

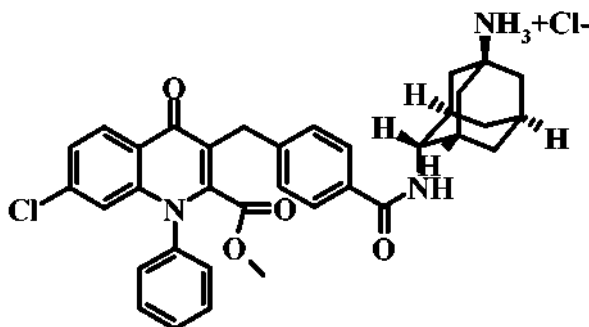


Una mezcla de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,01 g, 1,69 mmol), y cloroacetnitrilo (759 mg, 635  $\mu$ l, 10,1 mmol) en ácido acético glacial (2,5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido sulfúrico concentrado (4,6 g, 2,5 ml, 46,9 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. En este momento, se permitió que la reacción se calentara a continuación gradualmente hasta 25 °C momento en el que se agitó durante 36 h. En este momento, se añadió más cloroacetnitrilo (759 mg, 635  $\mu$ l, 10,1 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante un periodo adicional de 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se llevó a pH 5-6 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo a continuación con una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico en forma de un sólido espumoso de color blanco. Este material se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Una solución de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,14 g, 1,69 mmol) en etanol con una graduación del 100 % (15 ml) se trató con tiourea (0,19 g, 2,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua y a continuación se trató con ácido acético glacial (3 ml). El matraz se equipó a continuación con un condensador de reflujo y se calentó a 100 °C. La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (50 ml). El gel espeso resultante se neutralizó a pH 6 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta solución se extrajo con una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 %. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con cloruro de metileno y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico en forma de un sólido transparente, discos. La purificación adicional usando cromatografía de fluidos supercríticos (columna de pyr-amida; presión de CO<sub>2</sub>: 10 MPa; caudal: 2 ml/min; modificador: metanol al 35 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,31 g, 31 %) en forma de un sólido de color blanco: ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para

$C_{35}H_{34}ClN_3O_4$   $[M+H]^+$  596,2311 encontrado 596,2302; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,22 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H) 7,79 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 5 H) 7,57 (dd,  $J = 6,6, 3,0$  Hz, 2 H) 7,47 (dd,  $J = 8,7, 2,0$  Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 6,71 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H) 3,90 (s a, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 1,87 - 2,18 (m, 7 H) 1,47 - 1,68 (m, 6 H) 1,31 (d,  $J = 12,3$  Hz, 2 H).

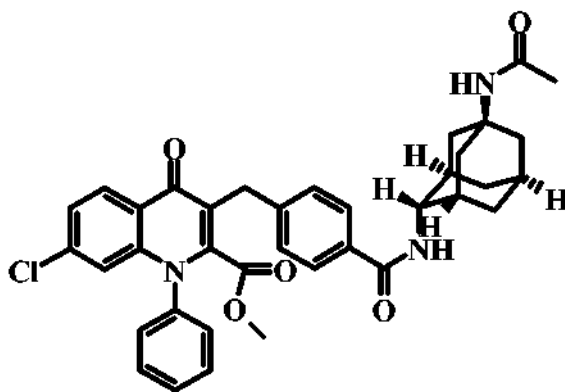
5 Sal de clorhidrato del éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



10 Una mezcla de éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (26 mg, 43,6  $\mu$ mol) se diluyó con dioxano (5 ml). La solución se calentó con una pistola de calor para disolver totalmente todas las partículas. La solución resultante se dejó enfriar a 25 °C. En este momento, la solución se trató con una solución de ácido clorhídrico 0,5 M en dioxano. Después de la adición  
15 gota a gota de esta solución ácida, se formó un precipitado de color blanco. Se añadió un total de 20 gotas de solución de ácido clorhídrico 0,5 M en dioxano. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración a través de embudo de vidrio sinterizado con fritas de tamaño medio, se lavaron con hexanos, y se secaron al vacío para proporcionar la sal de clorhidrato del éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (25,7 mg, 93,1 %) en forma de un sólido de color blanco. ES $^+$ -HRMS m/e calc. para  $C_{35}H_{34}ClN_3O_4$   $[M+H]^+$  596,2311 encontrado 596,2309; RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,23 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H) 7,93 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H) 7,86 (s a, 3 H) 7,61 - 7,74 (m, 5 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,48 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1 H) 7,34 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 6,72 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1 H) 3,94 (s a, 1 H) 3,83 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 2,00 - 2,21 (m, 5 H) 1,76 - 1,96 (m, 6 H) 1,39 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2 H).

25 Ejemplo 10.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

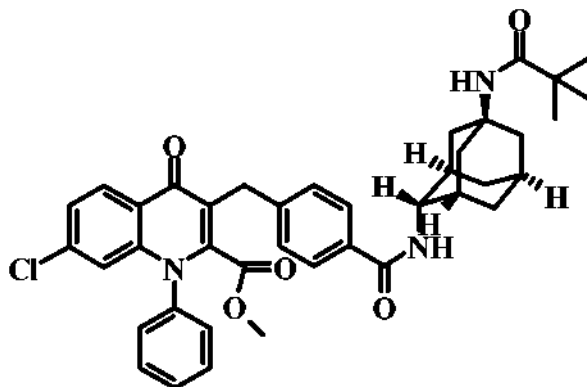


30 Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (45,1 mg, 101  $\mu$ mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (71,4 mg, 161  $\mu$ mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (44,4 mg, 60,0  $\mu$ l, 342  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (1 ml) se trató con *N*-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (véase por ejemplo el documento de patente PCT WO2008/138920 A1, 27,4 mg, 132  $\mu$ mol). La mezcla de reacción resultante se trató con más cloruro de metileno (1 ml) para ayudar a la solubilización de la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una goma de color amarillo claro. La cromatografía de fluidos supercríticos (columna de DO; metanol al 50 %) seguido de liofilización a partir de acetonitrilo/agua proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-  
40 ((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-

carboxílico (45 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 638,2416 encontrado 6382415; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 5 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 3 H) 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 1,85 - 2,11 (m, 11 H) 1,75 (s, 3 H) 1,39 (d, *J* = 11,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 11.

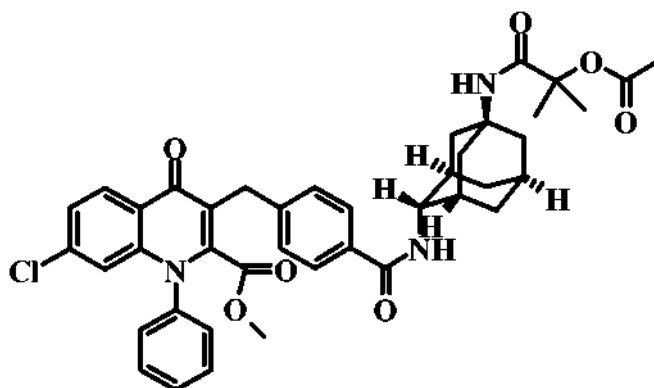
Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (99,8 mg, 167 μmol) en cloruro de metileno (5,0 ml) se trató con trietilamina (84,9 mg, 117 μl, 839 μmol), cloruro de trimetilacetilo (51 mg, 52 μl, 423 μmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (80,9 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 680,2886 encontrado 680,2867; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 5 H) 7,53 - 7,61 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H) 6,40 (s, 1 H) 3,95 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 1,89 - 2,13 (m, 11 H) 1,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H) 1,07 (s, 9 H).

Ejemplo 12.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

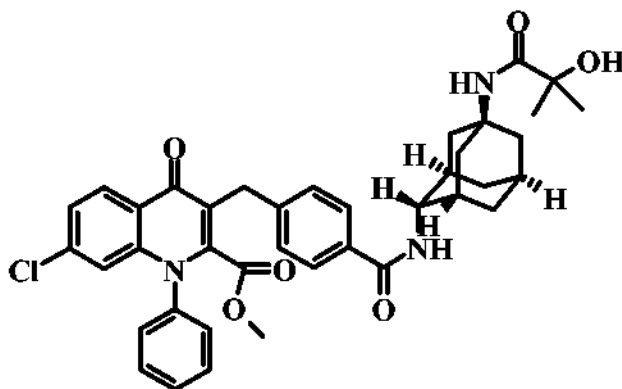


Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (250 mg, 419 μmol) en cloruro de metileno (11,5 ml) se trató con trietilamina (211 mg, 290 μl, 2,08 mmol), cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (173 mg, 152 μl, 1,05 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 40 g de gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 60 %-100 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (291,1 mg,

96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Cl [M+H<sup>+</sup>] 724,2784 encontrado 724,2788. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 5 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 3,95 (s, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 1,84 - 2,13 (m, 11 H) 1,43 (s, 6 H) 1,39 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 13.

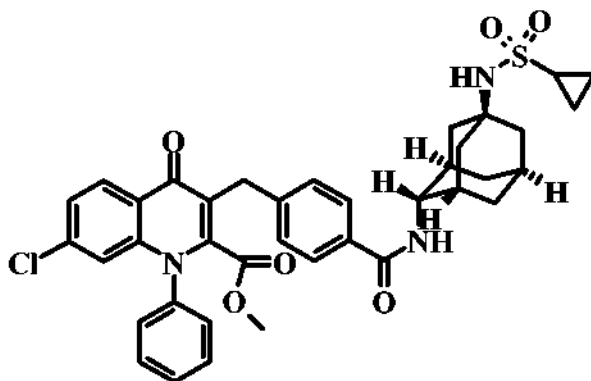
Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (98,8 mg, 136 μmol) en metanol (1 ml) se trató con carbonato potásico (101,3 mg, 733 μmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 30-35 min. En este momento, la reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (25 ml) y cloruro de metileno (25 ml). Las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con a una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con cloruro de metileno, y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix cromatografía, columna sobre 12 g de gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 75 %-100 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-{4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (74,1 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Cl [M+H<sup>+</sup>] 682,2679 encontrado 682,2680. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 7 H) 7,53 - 7,61 (m, 3 H) 7,47 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 3,97 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 1,90 - 2,12 (m, 11 H) 1,41 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H) 1,21 (s, 6 H).

Ejemplo 14.

Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

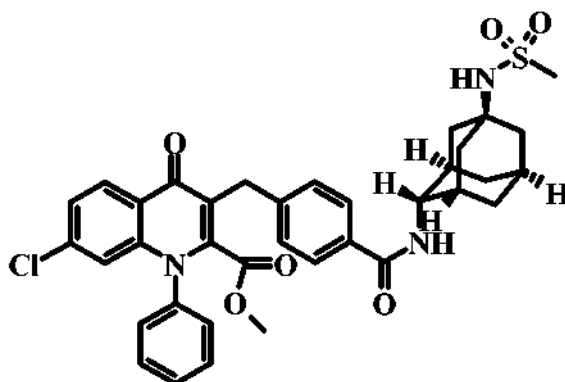


Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (39,0 mg, 65,4 μmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con

5 trietilamina (33,4 mg, 46  $\mu$ l, 330  $\mu$ mol), cloruro de ciclopropanosulfonilo (11,0 mg, 8,0  $\mu$ l, 78,5  $\mu$ mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna de 4 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco: (2,9 mg, 6 %).  $ES^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $C_{38}H_{38}N_3O_6S$   $[M+H]^+$  700,2243 encontrado 700,2239. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 5 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,47 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H) 3,94 (s a, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,58 (m, 1 H) 1,84 - 2,12 (m, 11 H) 1,37 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H) 0,84 - 0,99 (m, 4 H).

Ejemplo 15.

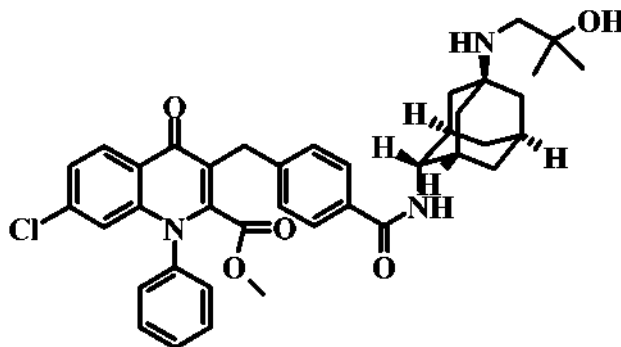
15 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



20 Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (48,0 mg, 80,5  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (2,5 ml) se trató con trietilamina (42,8 mg, 59  $\mu$ l, 423  $\mu$ mol), cloruro de metanosulfonilo (22,0 mg, 15,0  $\mu$ l, 192  $\mu$ mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (25 ml), se lavó con agua (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se aclaró con cloruro de metileno y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-5 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (44,0 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.  $ES^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $C_{36}H_{36}ClN_3O_6S$   $[M+H]^+$  674,2086 encontrado 674,2074. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 5 H) 7,57 (s a, 2 H) 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H) 6,90 (s a, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 3,93 (s a, 1 H) 3,82 (s a, 2 H) 3,44 (s a, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,82 - 2,12 (m, 11 H) 1,37 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H).

Ejemplo 16.

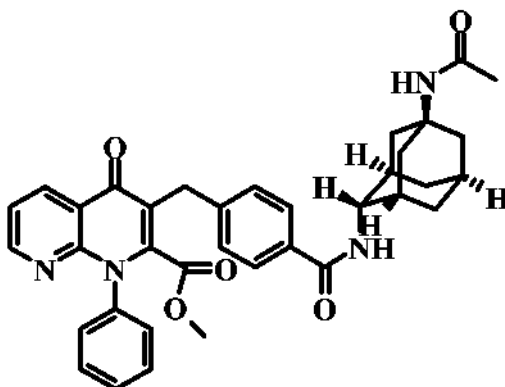
35 Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (48,7 mg, 81,7  $\mu$ mol) en metanol (0,5 ml) se trató con 2,2-dimetiloxirano (8,0  $\mu$ l, 90,1  $\mu$ mol). El matraz se tapó fuertemente y se calentó a 100 °C durante 2,75 h. En este momento, la reacción se había evaporado a sequedad. El vial se cargó de nuevo con metanol (500  $\mu$ l) y una segunda alícuota de 2,2-dimetiloxirano (16  $\mu$ l). El matraz se selló fuertemente y se secó a 100 °C durante una noche. En este momento, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía preparativa (columna preparatoria PVA-SIL de 3 x 35 de YMC; caudal = 70 ml; longitud de onda = 220 nm; modificador - metanol) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (23,6 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco (23,6 mg, 43 %); ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 668,2886 encontrado 668,2877. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 5 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 4,10 (s a, 1 H) 3,91 (s a, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 2,40 (s a, 2 H) 1,87 - 2,19 (m, 5 H) 1,61 (d, J = 18,3 Hz, 6 H) 1,35 (d, J = 12,2 Hz, 2 H) 1,07 (s, 6 H).

Ejemplo 17.

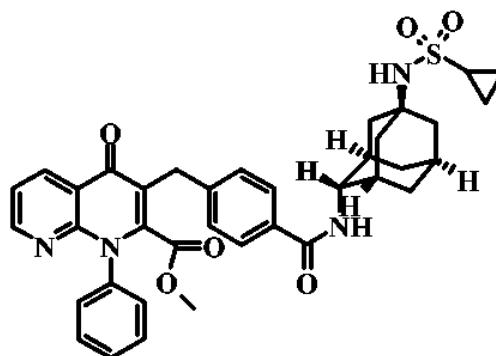
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (98,8 mg, 176  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con trietilamina (124  $\mu$ l, 890  $\mu$ mol), cloruro de acetilo (31  $\mu$ l, 436  $\mu$ mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna de 25 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (79,5 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 605,2759 encontrado 605,2758. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,68 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1 H) 8,58 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 7,42 - 7,59 (m, 6 H) 7,36 (s a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 3,96 (s a, 1 H) 3,84 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 1,89 - 2,10 (m, 11 H) 1,75 (s, 3 H) 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 18.

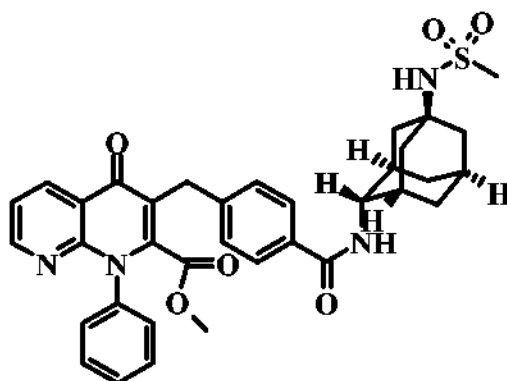
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (73,0 mg, 130  $\mu\text{mol}$ ) en cloruro de metileno (4,0 ml) se trató con trietilamina (93  $\mu\text{l}$ , 667  $\mu\text{mol}$ ), cloruro de ciclopropanosulfonilo (34  $\mu\text{l}$ , 334  $\mu\text{mol}$ ) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, se añadió una segunda alícuota de cloruro de ciclopropanosulfonilo (46,9 mg, 34  $\mu\text{l}$ , 334  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se purificó. La cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (39,1 mg, 45,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H<sup>+</sup>] 667,2585 encontrado 667,2576. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,68 (dd, *J* = 4,4,2,0 Hz, 1 H) 8,57 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 3 H) 7,50 (dd, *J* = 7,9, 4,4 Hz, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 3,89 - 3,99 (m, 1 H) 3,84 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 1,81 - 2,16 (m, 11 H) 1,38 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H) 0,83 - 1,01 (m, 4 H).

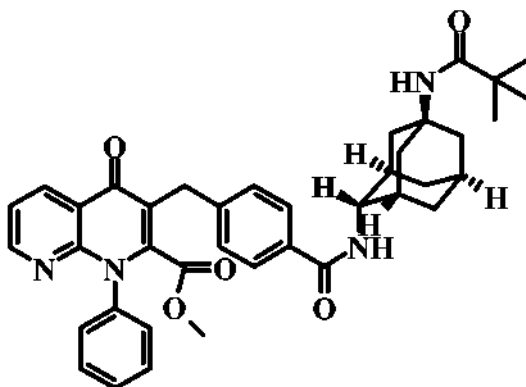
#### 15 Ejemplo 19.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-di-hidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (10,3 mg, 18,3  $\mu\text{mol}$ ) en cloruro de metileno (0,5 ml) se trató con trietilamina (13  $\mu\text{l}$ , 93,3  $\mu\text{mol}$ ), cloruro de metanosulfonilo (1,6  $\mu\text{l}$ , 20,5  $\mu\text{mol}$ ) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna de 4 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-(((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (1,6 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H<sup>+</sup>] 641,2428 encontrado 641,2413. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,67 (dd, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 1 H) 8,57 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 3 H) 7,50 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 3,92 (s, 1 H) 3,83 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 1,83 - 2,10 (m, 11 H) 1,37 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H).  
Ejemplo 20.

35 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico

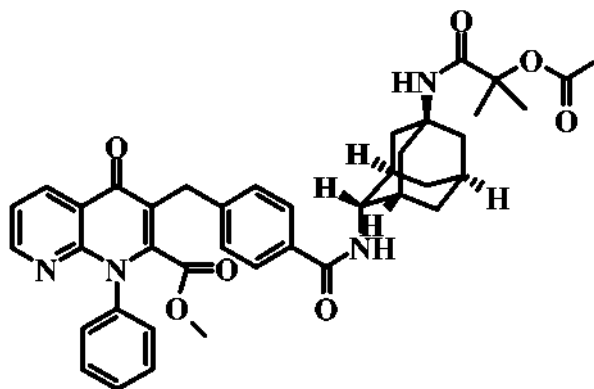




Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (18,1 mg, 32,2  $\mu\text{mol}$ ) en cloruro de metileno (1,0 ml) se trató con trietilamina (22,5  $\mu\text{l}$ , 161  $\mu\text{mol}$ ), cloruro de trimetilacetilo (10  $\mu\text{l}$ , 81,3  $\mu\text{mol}$ ) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna sobre 12 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco: (13,8 mg, 66 %).  $\text{ES}^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  647,3228 encontrado 647,3212. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,67 (dd,  $J = 4,4, 1,9$  Hz, 1 H) 8,56 (dd,  $J = 8,0, 1,9$  Hz, 1 H) 7,81 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H) 7,68 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 3 H) 7,49 (dd,  $J = 8,0, 4,4$  Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,33 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 3,96 (s a, 1 H) 3,83 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 1,88 - 2,12 (m, 11 H) 1,39 (d,  $J = 10,9$  Hz, 2 H) 1,06 (s, 9 H).

Ejemplo 21.

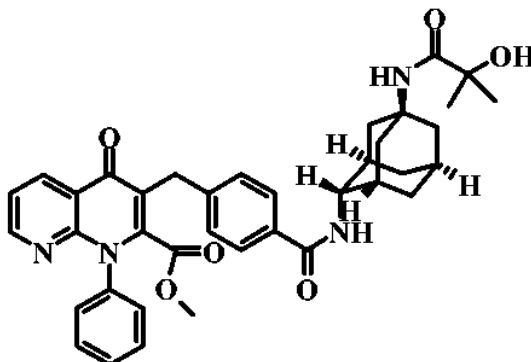
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (102,5 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con trietilamina (126  $\mu\text{l}$ , 904  $\mu\text{mol}$ ), acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (64  $\mu\text{l}$ , 447  $\mu\text{mol}$ ) y *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica (punta de espátula). La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix, columna de 25 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1 %-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-Acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (96,2 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.  $\text{ES}^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  691,3126 encontrado 691,3129. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 - 1,54 (m, 8 H) 1,84 - 2,15 (m, 14 H) 3,39 - 3,50 (m, 3 H) 3,84 (s, 2 H) 3,94 (s a, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 7,33 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2 H) 7,38 - 7,61 (m, 6 H) 7,69 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2 H) 7,82 (d,  $J = 6,40$  Hz, 1 H) 8,57 (dd,  $J = 7,91, 1,88$  Hz, 1 H) 8,68 (dd,  $J = 4,43, 1,98$  Hz, 1 H).

Ejemplo 22.

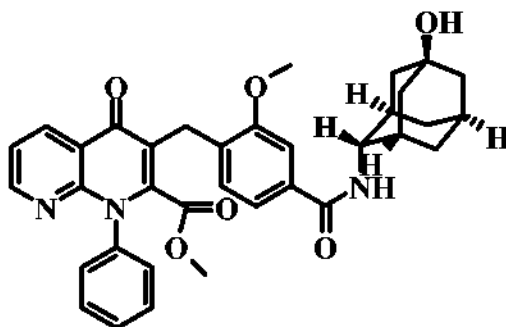
Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (69,7 mg, 101  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (0,7 ml) se trató con carbonato potásico (77,5 mg, 561  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. En este momento, la reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (25 ml) y cloruro de metileno (25 ml). Las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se aclararon con cloruro de metileno, y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (IntelliFlash 280 de AnaLogix cromatografía, columna de 25 g de gel de sílice, metanol/cloruro de metileno al 1-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil]-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (50,4 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>] 649,3021 encontrado 649,3020. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,68 (dd, J = 1,98, 4,43 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,88, 7,91 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 4H), 7,42- 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,39 - 3,49 (m, 3H), 1,90 - 2,14 (m, 11H), 1,41 (d, J = 11,49 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 23.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-{4-[(1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil]-2-metoxi-bencil}-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una mezcla de ácido 4-formil-3-hidroxi-benzoico (1 g, 6,01 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) a 25 °C se trató con carbonato potásico (5,1 g, 37,3 mmol) y yoduro de metilo (1,3 ml, 20,4 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y a continuación se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-formil-3-metoxi-benzoico (830,2 mg, 71,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 195,0652 encontrado 195,0652.

Una mezcla de 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona (833 mg, 3,92 mmol) en metanol (16,5 ml) a 25 °C se trató con éster de metilo del ácido 4-formil-3-metoxi-benzoico (508 mg, 2,61 mmol) y metóxido sódico en metanol (4,37 M, 1,2 ml, 5,23 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 48 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (100 ml), se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g de sílice, acetato de etilo/hexanos al 10-50 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[(E)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (880 mg, 86,8 %) en forma de un sólido de color.

ES<sup>+</sup>-HRMS m/e calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 389,1496 encontrado 389,1494.

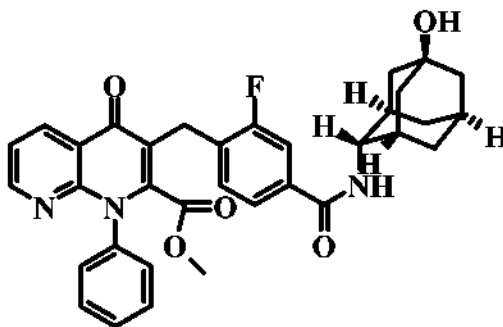
Una solución de éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[(E)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (875 mg, 2,25 mmol) en acetato de etilo se trató con paladio al 10 % sobre carbono activado (83 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 6 h. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con acetato de etilo y se concentró al vacío. LCMS indicaba la conversión incompleta en el producto deseado. Debido a problemas de solubilidad, el residuo se disolvió en acetona (200 ml) a 25 °C y se trató con paladio al 10 % sobre carbono activado (83 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 2 d. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró extensamente con acetona y se concentró al vacío. LCMS todavía indicaba la conversión incompleta en el producto deseado. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml) a 25 °C y se trató con paladio al 10 % sobre carbono activado (83 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 4 d. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se aclaró con cloruro de metileno (2 x 50 ml) y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g de sílice, acetato de etilo/hexanos al 10-25 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (313,4 mg, 35,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (139,6 mg, 358  $\mu\text{mol}$ ) en tolueno (7,15 ml) se trató con cloruro de metil oxalilo (52,6 mg, 39,6  $\mu\text{l}$ , 429  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se calentó a 130 °C durante 4 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[3-[2-(metoxioxalilfenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico en forma de un aceite de color marrón. El residuo se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-metoxi-4-[3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico (171 mg, 358  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (3,58 ml) se trató con carbonato potásico (495 mg, 3,58 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con cloruro de metileno (1 x 75 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (162,7 mg). La fase acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y a continuación se extrajo en una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 75 ml). Estos extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-metoxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color amarillo (88,1 mg, 55,4 %). Este material se usó sin purificación adicional. Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-metoxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (27,6 mg, 62,1  $\mu\text{mol}$ ), clorhidrato de (1S,3R,4S,5S,7S)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 10,4 mg, 62,1  $\mu\text{mol}$ ), clorhidrato de 1-[3-dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida (19,0 mg, 99,4  $\mu\text{mol}$ ) y 1-hidroxibenzotriazol (13,4 mg, 99,4  $\mu\text{mol}$ ) en cloruro de metileno (0,62 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (80,3 mg, 108  $\mu\text{l}$ , 621  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (12 g, metanol/cloruro de metileno al 1-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-metoxi-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro (15,5 mg, 42 %).  $\text{ES}^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 594,2599 encontrado 594,2591. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,69 (dd,  $J = 4,5, 1,7$  Hz, 1 H) 8,57 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 5 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,29 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H) 7,27 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1 H) 7,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,78 (s, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 2,09 (s, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 3 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H) 1,57 - 1,66 (m, 4 H) 1,33 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2 H).

Ejemplo 24.

Éster de metilo del ácido *rel*-3-[2-fluoro-4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Una solución de ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico (2,5 g, 16,2 mmol) en acetona (27,0 ml) se trató con carbonato potásico (5,83 g, 42,2 mmol) y sulfato de dimetilo (6,14 g, 4,6 ml, 48,7 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 24 h y a condensación se calentó a 90 °C durante 8 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 6 días. En este momento, la reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La torta de carbonato potásico se lavó minuciosamente con acetona. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió a continuación en acetato de etilo (30 ml) y trietilamina (7 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. La solución se transfirió a continuación a un embudo de decantación y se lavó con agua (1 x 75 ml), una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (1 x 75 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 75 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico (2,26 g, 82,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.  $\text{ES}^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{F}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 169,0660 encontrado 169,0659. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,70 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1 H) 7,62 (dd,  $J = 10,3, 1,5$  Hz, 1 H) 7,46 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 2,31 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3 H).

Una solución de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico (2,26 g, 13,4 mmol) en tetracloruro de carbono (168 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (6,7 g, 37,6 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (110 mg, 99,4 µl, 672 µmol). La reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y a continuación se lavó con agua (1 x 150 ml), una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (1 x 150 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetona (80 ml) y agua (18 ml) (0,14 M, 5:1) y se trató con nitrato de plata (6,39 g, 37,6 mmol). El matraz se cubrió papel de estaño y la luz de la campana se apagó. La reacción se agitó en estas condiciones durante 24 h. En este momento, la reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso. El filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml). Después de la adición de la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, apareció un precipitado de color blanco. Este precipitado se retiró por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado grueso y se lavó con cloruro de metileno (20 ml). El filtrado se transfirió a otro embudo de decantación y se lavó con agua (1 x 100 ml) y a una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (40 g, acetato de etilo/hexanos al 5-15 %) proporcionó una mezcla ~1:1 de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-formil-benzoico y éster de metilo del ácido 4-bromometil-3-fluoro-benzoico (1,56 g) en forma de un aceite incoloro. El material se usó sin purificación adicional.

Una mezcla de 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-etanona (700 mg, 3,3 mmol) en metanol (16,5 ml) a 25 °C se trató con éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-formil-benzoico (601 mg, 3,3 mmol, calculado a partir de una mezcla al 50 %) y metóxido sódico en metanol (4,37 M, 1,51 ml, 6,6 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 48 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se añadió gel de sílice al filtrado, se concentró al vacío y se secó a alto vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g de sílice, metanol/ cloruro de metileno al 1 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[(E)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (1 g, 80,6 %) en forma de un sólido de color rojo.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[(E)-3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (890 mg, 2,36 mmol) en metanol (59,1 ml) y acetato de etilo (59,1 ml) a 25 °C se trató con óxido de platino (IV) (26,8 mg, 118 µmol). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 18 h. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se aclaró con una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 75 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (860 mg, 96,2 %) en forma de un sólido de color verde oscuro. El material se usó sin purificación adicional.

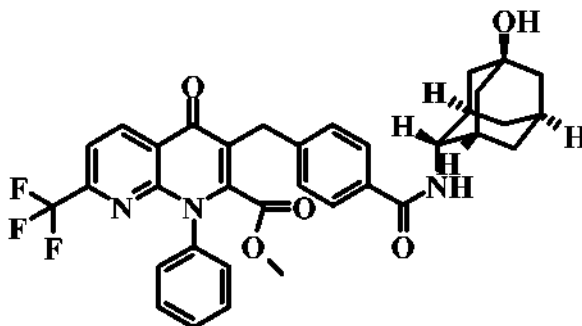
Una solución de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propil]-benzoico (860,8 mg, 2,27 mmol) en tolueno (45,5 ml) se trató con cloruro de metil oxalilo (1,39 g, 1,05 ml, 11,4 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 5 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico. El residuo se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-[3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico (1,05 g, 2,27 mmol), en metanol (22,7 ml) se trató con carbonato potásico (3,14 g, 22,7 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (100 ml). La solución se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3 N y a continuación se extrajo en una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 75 ml). Estos extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-fluoro-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (520 mg, 53 %). Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-fluoro-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (150 mg, 347 µmol), clorhidrato de (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 70,7 mg, 347 µmol), clorhidrato de 1-[3-dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida (107 mg, 555 µmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (76,5 mg, 555 µmol) en cloruro de metileno (3,47 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (453 mg, 612 µl, 3,47 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (24 g, metanol/cloruro de metileno al 1-10 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[2-fluoro-4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (113,7 mg, 56,4 %). ES<sup>+</sup>-HRMS *m/e* calc. para C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 582,2399 encontrado 582,2387. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (dd, *J* = 4,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 5 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 2,07 (s a, 2 H) 1,97 (d, *J* = 16,1 Hz, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 2 H) 1,55 - 1,66 (m, 4 H) 1,32 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H).

## Ejemplo 25.

5 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



10 Una solución de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-nicotínico (5 g, 22,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriada a -78 °C se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 66,5 ml, 66,5 mmol). Esta solución se agitó a -78 °C durante 2 h. En este momento, la reacción se trató con una solución de anilina (19,6 g, 19,2 ml, 210 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se permitió que la reacción se calentara gradualmente a 25 °C y se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 150 ml), agua (1 x 50 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en éter para proporcionar ácido 2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotínico (6,19 g, 96,9 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

20 Una solución de ácido 2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotínico (6,2 g, 22,0 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,79 g, 28,6 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (13,3 g, 35,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (120 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (8,88 g, 12 ml, 68,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (400 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 300 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 300 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 250 g de sílice, acetato de etilo/hexanos al 10-35 %) proporcionó *N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotinamida (6,86 g, 96 %) en forma de un aceite de color marrón que después de la trituración con éter se convirtió en un sólido de color marrón.

30 Una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotinamida (5,10 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a 0 °C se trató con una solución de cloruro de metilmagnesio 3 M (15,7 ml, 47,0 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. En este momento, la reacción se calentó a 25 °C y se inactivó con agua (150 ml). La reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se filtraron, se aclararon con acetato de etilo y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 20 %-40 %) proporcionó 1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanona (4,28 g, 97,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 Una mezcla de 1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanona (4,28 g, 15,3 mmol) en metanol (60,4 ml) a 25 °C se trató con 4-formilbenzoato de metilo (3,01 g, 18,3 mmol) y metóxido sódico en metanol (25 % en peso, 6,99 ml, 30,5 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se añadió Gel de Sílice al filtrado, se concentró al vacío y se secó a alto vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g de sílice, acetato de etilo/hexanos al 10-100 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-oxo-3-(2-fenilamino-6-trifluorometilpiridin-3-il)-propenil]-benzoico (4,04 g, 62 %) en forma de un sólido de color naranja.

50 Una solución de éster de metilo del ácido 4-[(*E*)-3-oxo-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propenil]-benzoico (4,02 g, 9,43 mmol) en acetona (150 ml) a 25 °C se trató con paladio al 10 % sobre carbono activado (402 mg, 3,78 μmol). La reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 18 h. En este momento, la reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se aclaró con una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 75 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-benzoico (2,64 g, 65,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional.

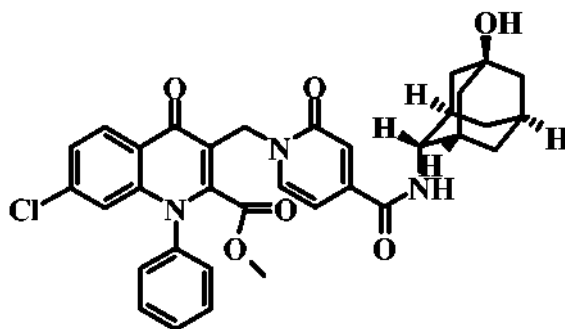
Una solución de éster de metilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propil]-benzoico (101 mg, 236  $\mu\text{mol}$ ) en tolueno (4,72 ml) se trató con cloruro de metil oxalilo (289 mg, 218  $\mu\text{l}$ , 2,36 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 4-[3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico (121 mg). El residuo se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 4-[3-[2-(metoxioxalil-fenil-amino)-6-trifluorometil-piridin-3-il]-3-oxo-propil]-benzoico (121 mg, 236  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (2,36 ml) se trató con carbonato potásico (326 mg, 2,36 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con cloruro de metileno (1 x 30 ml). La fase acuosa se neutralizó a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo en una solución de metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 17,6 %). Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución de Éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-bencil)-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (51,2 mg, 106  $\mu\text{mol}$ ), clorhidrato de (1S,3R,4S,5S,7S)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 19,5 mg, 95,7  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (40,5 mg, 159  $\mu\text{mol}$ ) en *N,N*-dimetilformamida (531  $\mu\text{l}$ ) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (41,2 mg, 55,5  $\mu\text{l}$ , 318  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 50 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (12 g, acetato de etilo/hexanos al 20-100 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-7 trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (11,3 mg, 16,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.  $\text{ES}^+$ -HRMS *m/e* calc. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  632,2367 encontrado 632,2366. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,82 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,52 - 7,60 (m, 3 H), 7,44 - 7,53 (m, 2 H), 7,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 4,42 (s, 1 H), 3,90 (s a, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 1,91 - 2,12 (m, 4 H), 1,54 - 1,77 (m, 6 H), 1,20 - 1,39 (m, 3 H).

Ejemplo 26.

Éster de metilo del ácido *rel*-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Una solución de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (25,0 g, 106,0 mmol) en 2-etoxi etanol (40 ml) se trató con cobre en polvo (0,74 g, 11,6 mmol), óxido de cobre (I) (0,76 g, 5,3 mmol) y carbonato potásico (15,8 g, 114,0 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. En este momento, la reacción se trató con anilina (11,2 ml, 124 mmol) y a continuación se calentó 135 °C durante 48 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, el precipitado resultante se recogió por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado. Los sólidos se lavaron con una cantidad en exceso de agua (2 x 100 ml) y a continuación se secaron a alto vacío para proporcionar el ácido 4-cloro-2-fenilamino-benzoico (19 g, 72,3 %) en forma de un sólido de color marrón. Este material se usó sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-cloro-2-fenilamino-benzoico (10,1 g, 41,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) a 25 °C se trató con hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (31,2 g, 82,0 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetil hidroxil amina (7,94 g, 82,0 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (45,0 g, 350 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 24 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua (4 x 200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de

silíce, malla 100-200, acetato de etilo/hexanos al 10-25 %) proporcionó 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (6,62 g, 56,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 3H), 7,02 - 7,17 (m, 3H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,20 (s, 3H); MS m/e calc. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 291,0 encontrado 291,0; [(M-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>NO)<sup>+</sup>] 230,0 encontrado 230,0.

Una solución de 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (5,0 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató gota a gota con bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 70 ml, 70 mmol). Después de que se completara la adición, se permitió que la mezcla se calentara lentamente a 25 °C momento en el que se agitó durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de silíce; malla 100-200, acetato de etilo/hexanos al 10-25 %) proporcionó 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (4,15 g, 92,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,53 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,51 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,07 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Una solución de 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (13,0 g, 50,2 mmol) en tolueno (150 ml) a 25 °C se trató con cloroacetato de metilo (42,86 g, 350 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. En este momento, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico (15,2 g, 87,6 %). El material se usó sin purificación adicional.

Una suspensión agitada del éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico (15,0 g, 43,5 mmol) en metanol (200 ml) se trató con carbonato potásico (35,0 g, 253 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado y a continuación se lavaron con metanol (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se trituraron con hexanos y éter dietílico para proporcionar el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (10,5 g, 73,4 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,78 (m, 6H), 6,69 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); MS m/e calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 328,0 encontrado 327,9.

Una solución de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,6 g, 4,88 mmol), *N*-bromosuccinimida (869 mg, 4,88 mmol) y peróxido de benzoilo (118 mg, 488 μmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-bromometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,7 g, 85,6 %) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-bromometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (550 mg, 1,35 mmol), 2-hidroxiisonicotinato de metilo (290 mg, 1,89 mmol) y carbonato potásico (280 mg, 2,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 25 °C durante una noche. En este momento, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (columna ISCO, acetato de etilo/hexanos al 40 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metoxicarbonil-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (300 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/e calc. para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 479,0 encontrado 479,0.

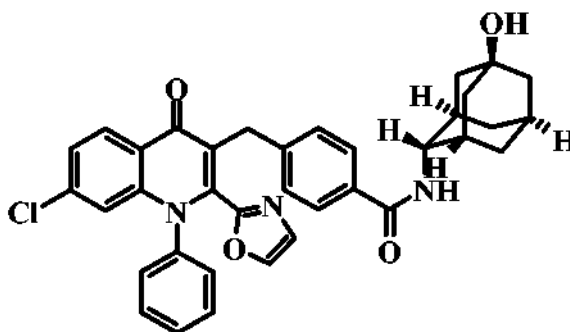
Una solución de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metoxicarbonil-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,22 g, 459 μmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 25 °C se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (0,7 ml, 459 μmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. En este momento, la reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. El material se usó sin purificación adicional.

Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-carboxi-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (80 mg, 172 μmol), clorhidrato de (1*S*,3*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 34,8 mg, 172 μmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio (120 mg, 258 μmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 25 °C se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (120 μl, 688 μmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. En este momento, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (12 g, acetato de etilo/hexanos al 40-100 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[4-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,7*S*)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-oxo-2*H*-piridin-1-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (32 mg, 30 %) en forma de un sólido de color marrón claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (d, *J* = 12,55 Hz, 2 H) 1,52 - 1,75 (m, 6 H) 1,85 - 2,11 (m, 5 H) 2,53 (s, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,86 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 6,41 (dd, *J* = 7,15, 1,88 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J* = 12,17, 1,88 Hz, 2 H) 7,45 - 7,62 (m, 3 H) 7,63 - 7,72 (m,

3 H) 7,86 (d,  $J = 7,28$  Hz, 1 H) 8,08 (d,  $J = 6,53$  Hz, 1 H) 8,26 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1 H); MS m/e calc. para  $C_{34}H_{32}ClN_3O_6$   $[(M+)^+]$  614,0 encontrado 614,0.

Ejemplo 27.

5 *Rel-4-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida*



10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, ácido oxazol-2-carboxílico (obtenido en Princeton Biomolecular Research, 0,30 g, 2,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50  $\mu$ l) se combinaron con  $CH_2Cl_2$  (6 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió cloruro de oxalilo (0,8 ml, 9,3 mmol) gota a gota, a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción era una mezcla homogénea de color ligeramente amarillo. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor, a continuación el cloruro de oxazol-2-carbonilo en bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Por separado, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, 4-(3-(4-cloro-2-(fenilamino)fenil)-3-oxopropil)benzoato de metilo (898 mg, 2,28 mmol) se combinó con THF para dar una solución de color amarillo. Se añadió una solución 1,0 M de NaHMDS en THF (5,7 ml, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una mezcla heterogénea de cloruro de oxazol-2-carbonilo a partir de lo anterior, THF (5 ml), DMF (500  $\mu$ l) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El matraz de reacción se enfrió a 0  $^{\circ}C$ , a continuación la reacción se interrumpió con agua. La mezcla heterogénea resultante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y a continuación se concentró. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, a continuación se concentró sobre gel de sílice. El producto en bruto soportado sobre gel de sílice se cargó sobre una columna analogix de 80 gramos. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc-hexanos al 15 %  $\rightarrow$  EtOAc-hexanos al 55 %) proporcionó el éster de metilo del ácido 4-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (28 mg, 2,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 Una solución de éster de metilo del ácido 4-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico (28 mg, 60  $\mu$ mol) en THF (1 ml) se combinó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 ml, 100  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N y a continuación se concentró hasta un sólido. El ácido 4-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-benzoico en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 En un de fondo redondo de 20 ml matraz, se combinaron ácido 4-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilme-thil)-benzoico (0,027 g, 59  $\mu$ mol), 1-hidroxibenzotriazol (14,5 mg, 94,6  $\mu$ mol), clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil-carbodiimida (18,1 mg, 94,6  $\mu$ mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (103  $\mu$ l, 590  $\mu$ mol) con  $CH_2Cl_2$  (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación se añadió clorhidrato de (1S,3R,4S,5S,7S)-4-amino-adamantan-1-ol (véase el documento de patente WO2007/107470 A2, 9,9 mg, 59  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se cargó sobre una Isco (columna de 40 g de sílice, metanol/ cloruro de metileno al 1 %  $\rightarrow$  10 %) para proporcionar 4-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida* (10,5 mg, 28 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,28 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,39 - 7,54 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,85 - 3,96 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,96 (d,  $J = 14,1$  Hz, 3H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,64 (m, 4H), 1,31 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H); MS m/e calc. para  $C_{36}H_{33}ClN_3O_4$   $[(M+H)^+]$  606,2 encontrado 606,3

50 Ejemplos Biológicos

Ensayo de JNK1 *in vitro*



La fosforilación de la proteína GST-c-Jun protein (1-79 restos de aminoácidos) se midió como actividad de JNK1. La reacción de quinasa contenía 0,2 nM de quinasa JNK1 activa y 26,7 nM de GST-c-Jun en presencia de ATP 2  $\mu$ M. El tampón de reacción contenía HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM y 0,2 mg/ml de BSA. Después de 30 min. de incubación a temperatura ambiente, la reacción se terminó mediante la adición de tampón que contenía EDTA 8 mM y un anticuerpo policlonal anti-fosfo-c-Jun (Cell Signaling N° 9261L), seguido de una incubación adicional de 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se añadió una mezcla de reactivo de detección que contenía Europio 2 nM marcado con anticuerpo anti-conejo de cabra y 20 nM de anticuerpo anti-GST marcado con Aloficocianina (Columbia Biosciences N° D3-1310). Las señales de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia en Tiempo resuelto (TR-FRET) se midieron 1 h. después en el lector EnVision (Perkin Elmer). La potencia del compuesto se evaluó a 10 concentraciones diluidas en serie. Se determinó el porcentaje de inhibición a cada concentración para generar un valor de CI<sub>50</sub> para cada compuesto.

Tabla II: CI<sub>50</sub> del Compuesto Representativo para JNK1

Compuesto	JNK1, CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HK-2, CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
I-1	0,012	4,1
I-2	0,047	8,5
I-3	0,012	5,8
I-4	0,051	6,3
I-5	0,33	no sometido a ensayo
I-6	0,11	4,4
I-7	0,049	22
I-8	0,12	44
I-9	0,027	3,2
I-10	0,030	3,5
I-11	0,062	6,9
I-12	0,017	3,3
I-13	0,042	1,9
I-14	0,026	3,1
I-15	0,057	3,2
I-16	0,010	1,9
I-17	0,026	3,1
I-18	0,005	1,8
I-19	0,011	2,1
I-20	0,039	5,3
I-21	0,025	4,8
I-22	0,022	4,1
I-23	0,027	7,8
I-24	0,034	8,6
I-25	0,077	3,6
I-26	0,040	3,9
I-27	0,027	8,6
éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro- quinolina-2-carboxílico	0,032	15

Ensayo basado en células para inhibidores de JNK

El ensayo basado en células usado en el método de ELISA en célula para determinar la capacidad de los compuestos para prevenir la generación de fosfo(Ser63)-c-jun en células HK-2 cells (células de túbulo proximal humano) como respuesta a la estimulación con el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ). En resumen, para la cuantificación de fosfo(Ser63)-c-jun, las células (en formato de 96 pocillos) se fijaron y se permeabilizaron y a continuación se incubaron secuencialmente con un Primer Anticuerpo anti- fosfo-c-jun de conejo específico para la presencia del epítipo de fosfo-Ser63 y un Segundo Anticuerpo de IgG anti-conejo de burro unido a peroxidasa de rábano picante (HRP) para la cuantificación colorimétrica de la unión. Para la determinación de la unión no específica del Primer Anticuerpo, se incubaron Pocillos blanco previamente con un Anticuerpo de Bloqueo de anti-fosfo(Ser63)-c-jun ratón que evitaba la unión específica del Primer Anticuerpo al epítipo de fosfo-Ser63, pero que no era reconocido por el Segundo Anticuerpo de IgG anti-conejo de burro. Por lo tanto, la señal restante representaba solamente la unión no específica y esto se usó como el valor para la inhibición de un 100 % (valor de Blanco). Los pocillos de Blanco no recibieron estimulación o compuesto de TNF $\alpha$ . Los pocillos de Control adicionales recibieron estimulación de TNF $\alpha$ , pero no compuesto. La señal obtenida en este caso se consideró el valor para una inhibición de un 0 % (valor de Control).

Los cultivos de reserva de células HK-2 (ATCC, Manassas, VA) se cultivaron en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 %/O<sub>2</sub> al 95 % a 37 grados C en medio de Queratinocito-SFM (KSFM, Invitrogen, Grand Island, NY) que contiene 5  $\mu$ g/l de factor de crecimiento epidérmico y 5 mg/l de extracto de pituitaria de bovino (ambos suministrados con el medio), complementado adicionalmente con suero de ternera fetal al 10 % (v/v) (FCS; Invitrogen, Grand Island, NY) y antibiótico-antimicótico al 1 % (v/v) (ABAM: Sigma, St. Louis, MO). Para los ensayos, las células se sembraron en placas de poliestireno de 96 pocillos revestidas con colágeno (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) a una densidad de 40.000 células/pocillo y se cultivaron durante 24 h en el mismo medio (100  $\mu$ l/pocillo) seguido de un periodo adicional de 16 - 24 h en 100  $\mu$ l de medio similar, pero sin FCS. A continuación, el medio se sustituyó con 100  $\mu$ l/pocillo de Medio de Ensayo (KSFM complementado solamente con ABAM como anteriormente y albúmina de suero bovino baja en endotoxina al 0,2 % (p/v) (BSA, Sigma, St. Louis, MO). Las soluciones de reserva de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyeron en Medio de Ensayo hasta las concentraciones deseadas de modo que la concentración final de DMSO era de un 1 % (v/v) en todos los casos. Para la determinación de las CE<sub>50</sub>, se usaron seis concentraciones de compuesto (índice de dilución de 4). El Medio de Ensayo para los pocillos de Blanco y Control se convirtió en un 1 % con respecto a DMSO, pero sin compuesto. Para comenzar con el ensayo, el medio se sustituyó con el Medio de Ensayo que contenía compuesto y el cultivo continuó durante 60 minutos tiempo tras el cual se añadieron 5  $\mu$ l de una solución de TNF $\alpha$  (Sigma, St. Louis, MO) en solución salina tamponada con fosfato (PBS; Invitrogen, Grand Island, NY) para dar una concentración final de 10 ng/ml de TNF $\alpha$  (excepto los pocillos de Blanco y Control de PBS que recibieron solamente PBS). Las células se incubaron durante un periodo adicional de 30 minutos y a continuación el medio se aspiró y los pocillos se lavaron con 100  $\mu$ l/pocillo de PBS seguido de la adición de 100  $\mu$ l de Formaldehído al 3,7 % (v/v) (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) en PBS. A continuación, se permitió que las placas permanecieran a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de su lavado con 200  $\mu$ l/pocillo de PBS. (Las etapas adicionales se realizaron inmediatamente o las placas se almacenaron a 4 grados C y el ensayo se completó al día siguiente). A cada pocillo se añadieron 100  $\mu$ l de TritonX-100 al 1 % (v/v) (Sigma, St. Louis, MO) en PBS seguido de 20 minutos permaneciendo a temperatura ambiente, lavando con 200  $\mu$ l/pocillo de PBS, la adición de 100  $\mu$ l/pocillo de tampón de Inactivación (peróxido de hidrógeno al 1 % (v/v) (Sigma, St. Louis, MO) y azida sódica al 0,1 % (p/v) (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ)) en PBS y un periodo adicional de 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron dos veces con 200  $\mu$ l/pocillo de Tween-20 al 0,1 % (v/v) (Teknova, Hollister, CA) en PBS antes de la adición de 200  $\mu$ l/pocillo de BSA al 2 %/Tween-20 al 0,1 % en PBS y un periodo adicional de 1 hora a temperatura ambiente. En este momento, el tampón se retiró de los pocillos de Blanco y se sustituyó con 90  $\mu$ l/pocillo de anti- fosfo-c-jun-Ser63 de ratón (BD Bioscience, 558036) diluido a 1:4000 en PBS que contiene BSA al 1 %/ Tween-20 al 0,1 % (Tampón de Dilución de Anticuerpo). Todos los otros pocillos se sustituyeron con 90  $\mu$ l/pocillo de anti-fosfo-c-jun-Ser63 de conejo (Cell Signaling, 9261) diluido a 1:250 en Tampón de Dilución de Anticuerpo. Después de un periodo adicional de una hora, se añade anti- fosfo-c-jun-Ser63 de conejo directamente a la solución en los portillos de Blanco dando como resultado una dilución a 1:250 de este anticuerpo. A continuación las placas se colocaron en una plataforma que giraba lentamente a 4 grados C durante una noche. a continuación, los pocillo se lavaron tres veces con 200  $\mu$ l/pocillo de PBS/Tween-20 al 0,1 %. Después de la adición del tercer lavado, las placas se colocaron en una plataforma que giraba lentamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. El lavado final con PBS/Tween20 se sustituyó después con 100  $\mu$ l/pocillo de Segundo Anticuerpo marcado con HRP anti-conejo (Jackson ImmunoResearch Laboratory, West Grove, PA) diluido a 1:10.000 en Tampón de Dilución de Anticuerpo y las placas se colocaron en una plataforma que giraba lentamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron a continuación cuatro veces con 200  $\mu$ l/pocillo de PBS/Tween-20 al 0,1 %, incluyendo rotación lenta durante 30 minutos para el tercer lavado y 10 minutos para el lavado final. a continuación, los pocillos se lavaron una vez con 200  $\mu$ l de PBS sin Tween-20. A continuación se añadieron a cada pocillo 100  $\mu$ l de solución de TMB (Sigma, St. Louis, MO) seguido de incubación a temperatura ambiente durante 8 minutos y a continuación la adición de 100  $\mu$ l/pocillo de ácido fosfórico al 3 % en v/v (Sigma, St. Louis, MO). La absorbancia se determinó a una longitud de onda de 450 nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices SpectraMax 250).

Ensayos *in vivo*:Ejemplo A: Ensayo de fosfo-c-jun de riñón y de hígado inducido por TNF $\alpha$  *in vivo* de ratón

5 Se obtuvieron ratones C57/BL6 macho en Jackson Labs y se aclimataron durante al menos una semana antes de su uso a la edad de 10-12 semanas. Los ratones (n = 8 por grupo) fueron administrados con el Compuesto I-1 (Grupo 3; 50 mg/kg de una preparación de 12,5 mg/ml en DMSO al 20 % (v/v)/ PEG400 al 80 % (v/v)) o vehículo solo (Grupos 1 y 2) a través de sonda oral. Una hora después, los ratones recibieron una estimulación intravenosa de 5  $\mu$ g/kg de TNF $\alpha$  de ratón recombinante (Sigma) en solución salina (Grupos 2 y 3) o solamente solución salina (Grupo 1). Después de un periodo adicional de 1 h, los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido de carbono. Se extirparon los riñones y los hígados, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 grados hasta el análisis.

15 Para el análisis de los riñones, los órganos enteros congelados se añadieron a un tampón de electroforesis de desnaturalización (tampón de muestra de LDS 1X (Invitrogen) complementado con agente de reducción de muestra 1X (Invitrogen) y pirofosfato sódico 25 mM (Sigma) a temperatura ambiente y se homogeneizó durante aproximadamente 5 segundos usando un Titulador de Polytron. Las porciones se sometieron a SDS-PAGE mediante medios convencionales. El fosfo-c-jun se identificó usando un anticuerpo primario de conejo dirigido frente a fosfo-(Ser63)-c-jun (Epitomics) y un anticuerpo secundario anti-conejo de cabra que posea una marca fluorescente (LI-COR). La intensidad de la banda se cuantificó usando un escáner Odyssey de LI-COR y software de LI-COR.

25 Para el análisis de los hígados, se homogeneizaron porciones de tejido congelado (100 - 200 mg) en tampón de lisis (Cell Signaling Technology) complementado con un 1 % (v/v) de cada uno del Cóctel 1 Inhibidor de Fosfatasa (Sigma), Cóctel 2 Inhibidor de Fosfatasa (Sigma), Cóctel Inhibidor de Proteasa (Sigma) y AEBBSF 1 mM (Sigma). El contenido de fosfo-(Ser63)-c-jun se cuantificó usando un kit de ELISA (Cell Signaling Technology).

Los resultados, normalizados al valor del Grupo 2 como un 100 %, se muestran en la Tabla III, a continuación.

Tabla III (media +/- desviación estándar; \*indica diferencia significativa entre los Grupos 2 y 3, p < 0,05)

Grupo	Tratamiento	Fosfo-c-jun de riñón	Fosfo-c-jun de hígado
1	sin compuesto, sin TNF $\alpha$	21,3 (15,3)	4,5 (2,1)
2	sin compuesto, TNF $\alpha$	100 (15,4)	100 (16,1)
3	Compuesto I-1, TNF $\alpha$	29,5* (10,1)	33,2* (9,1)

30 Ejemplo B: Ensayo de fosfo-c-jun de riñón y de hígado inducido por TNF $\alpha$  *in vivo* de ratón

Los procedimientos experimentales fueron idénticos a los del Ejemplo A, pero usando éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. No se encontró efecto significativo del compuesto en los niveles de fosfo-(Ser63)-c-jun en los hígados o riñones de los ratones.

35 Ejemplo C: Ensayo de fosfo-c-jun de riñón inducido por TNF $\alpha$  *in vivo* de rata

40 Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho en Charles River y se aclimataron durante al menos una semana antes de su uso a la edad de 6-8 semanas. Las ratas (n = 8 por grupo) se administraron con el Compuesto I-1 (Grupo 3; 75 mg/kg de una formulación de Polvo a Granel Microprecipitado resuspendida en vehículo de Kluclol a 18,75 mg/ml) o vehículo solo (Grupos 1 y 2) a través de sonda oral. Siete horas más tarde, las ratas recibieron una estimulación intravenosa de 2,5  $\mu$ g/kg de TNF $\alpha$  de rata recombinante (Sigma) en solución salina (Grupos 2 y 3) o solamente solución salina (Grupo 1). Después de un periodo adicional de 1 h, los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido de carbono. Se extirparon los riñones, se congelaron rápidamente nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 grados hasta el análisis.

El análisis de la muestra se realizó tal como se ha descrito para los riñones de ratón en el Ejemplo a.

Los resultados, normalizados al valor del Grupo 2 como un 100 %, se muestran en la Tabla IV, a continuación.

50

Tabla IV (media +/- desviación estándar; \*indica diferencia significativa entre los Grupos 2 y 3, p < 0,05)

Grupo	Tratamiento	Fosfo-c-jun de riñón
1	sin compuesto, sin TNF $\alpha$	24,3 (6,0)
2	sin compuesto, TNF $\alpha$	100 (38,6)
3	Compuesto I-1, TNF $\alpha$	51,8* (41,1)

Ejemplo D: Ensayo de fosfo-c-jun de riñón inducido por TNF $\alpha$  *in vivo* de rata

5 Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho en Charles River y se aclimataron durante al menos una semana antes de su uso a la edad de 6-8 semanas. Las ratas (n = 8 por grupo) se administraron con el Compuesto I-1 (Grupos 3 y 4; 75 mg/kg de una formulación de Polvo a Granel Microprecipitado resuspendida en vehículo de KluCel a 18,75 mg/ml) o vehículo solo (Grupos 1 y 2) a través de sonda oral. El Grupo 3 recibió una dosis idéntica adicional 12 horas más tarde. El Grupo 4 recibió una dosis idéntica adicional a las 8 y 16 horas después de la primera dosis. Veintitrés horas después de la dosificación inicial, las ratas recibieron una estimulación intravenosa de 2,5 ug/kg de TNF $\alpha$  de rata recombinante (Sigma) en solución salina (Grupos 2, 3 y 4) o solamente solución salina (Grupo 1). Después de un periodo adicional de 1 h, los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido de carbono. Se extirparon los riñones, se congelaron rápidamente nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 grados hasta el análisis.

El análisis de la muestra se realizó tal como se ha descrito para los riñones de ratón en el Ejemplo A.

15 Los resultados, normalizados al valor del Grupo 2 como un 100 %, se muestran en la Tabla V, a continuación.

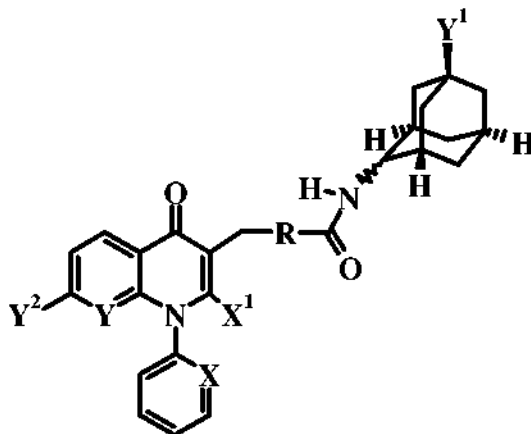
Tabla V (media +/- desviación estándar; \*indica diferencia significativa entre los Grupos 2 y 4, p < 0,05)

Grupo	Tratamiento	Fosfo-c-jun de riñón
1	sin compuesto, sin TNF $\alpha$	12,0 (5,0)
2	sin compuesto, TNF $\alpha$	10 (36,8)
3	Compuesto I-1, (2 dosis), TNF $\alpha$	59,6 (30,0)
4	Compuesto I-1, (3 dosis), TNF $\alpha$	52,3* (21,5)

20 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos de la materia deberían entender que se pueden realizar diversos cambios y se pueden sustituir sin apartarse del alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptarse a una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas del proceso, en particular al alcance objetivo de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a las mismas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

- 5 en el que:
- R es fenilo, o piridonilo, opcionalmente sustituido con uno o más R';  
 R' es halo o metoxi;  
 X es CH o N;  
 X<sup>1</sup> es H o C(=O)OCH<sub>3</sub> o 2-oxazol;  
 Y es CH o N;  
 Y<sup>1</sup> es OH, OC(=O)Y<sup>1</sup>, N(Y<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>, NHC(=O)Y<sup>1</sup>, NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, o  
 NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)Y<sup>1</sup>;  
 15 cada Y<sup>1</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo;  
 Y<sup>2</sup> es H, halo, o haloalquilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CH, y X<sup>1</sup> es C(=O)OCH<sub>3</sub>.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es fenilo.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es CH e Y<sup>2</sup> es Cl.
- 25 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es N e Y<sup>2</sup> es H.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es OH u OC(=O)Y<sup>1</sup>.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub>.
- 30 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHS(=O)<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHC(=O)Y<sup>1</sup>.
- 35 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(=O)CH<sub>3</sub>.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.
- 40 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHC(=O)CH<sub>3</sub>.
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y<sup>1</sup> es NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- 45 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:  
 Éster de metilo del ácido *rel*-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;

- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- 5 Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- rel-4-(7-Cloro-4-oxo-1-piridin-2-il-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida*;
- 10 Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetoxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2R,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- 15 Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-amino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- 20 Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- 25 Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- 30 Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-acetilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-ciclopropanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- 35 Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-metanosulfonilamino-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- 40 Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- 45 Éster de metilo del ácido *rel-3-[2-fluoro-4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- Éster de metilo del ácido *rel-3-[4-((1S,2S,3S,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-bencil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico*;
- 50 Éster de metilo del ácido *rel-7-cloro-3-[4-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico*; y
- Rel-4-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N-((1S,2S,3R,5S,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida*.

15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

55