

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 386**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/60** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10725875 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2443092**

54 Título: **Compuestos bicíclicos y tricíclicos como inhibidores de KAT II**

30 Prioridad:

**18.06.2009 US 218149 P**

**13.05.2010 US 334389 P**

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

**19.06.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)**

**235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CLAFFEY, MICHELLE MARIE;  
DOUNAY, AMY BETH;  
GAN, XINMIN;  
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;  
RONG, SUOBAO;  
TUTTLE, JAMISON BRYCE y  
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 538 386 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 bicíclicos y tricíclicos como inhibidores de KAT II

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al tratamiento de déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluyendo seres humanos. Más en particular, la presente invención se refiere a inhibidores bicíclicos y tricíclicos de la enzima KAT II, útiles para el tratamiento de dichos trastornos.

**Antecedentes de la invención**

10 La KAT (quinurenina aminotransferasa) II es una de las enzimas principales en el cerebro para la catálisis de la transaminación de quineurina a KYNA (ácido quinurénico). J. Neurochem., 57, 533-540, 1991. El KYNA es un antagonista del receptor de aminoácidos excitadores (AAE) eficaz con afinidad para el sitio modulador de la glicina del complejo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (M. Kessler y col., J. Neurochem., volumen 52, páginas 1319-1328, 1989). Como un metabolito cerebral de origen natural, el KYNA probablemente sirve como un modulador endógeno negativo de la función cerebral glutamatérgica (R. Schwarcz y col., Ann. N.Y. Acad. Sci., volumen 648, páginas 140-153, 1992).

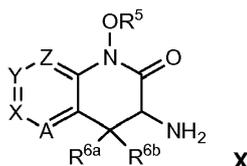
20 Se sabe que los receptores de AAE y en particular los receptores de NMDA desempeñan un papel central en la función del cerebro de los mamíferos (J. C. Watkins y G. L. Collingridge, Eds., The NMDA Receptor, Oxford University Press, Oxford, 1989, página 242). Por ejemplo, la activación del receptor de NMDA es esencial para procesos cognitivos, tales como, por ejemplo, el aprendizaje y la memoria (Watkins y Collingridge, *anteriormente mencionado*, páginas 137-151). Por lo tanto, la reducción de la síntesis de KYNA mediante la inhibición de su enzima sintética puede potenciar la señalización de los AAE y mejorar los procesos cognitivos, especialmente en estados patológicos en los que se anticipa la hipofunción del NMDA.

25 El documento WO2009/064836 desvela compuestos de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico que tienen una actividad inhibitoria de la enzima KAT II. El documento US 2005/009870 proporciona compuestos, que contienen tetrahydroquinolina, que son moduladores del receptor canabinoide y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

**Sin embargo**, existe una necesidad de compuestos **adicionales** que actúen como inhibidores de KAT II para reducir la síntesis de KYNA dentro del cerebro para mejorar la disfunción cognitiva en estados patológicos humanos.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula X:



en la que:

A, X, Y y Z se definen como se indica a continuación:

- 35 (i) A es N o CR<sup>1</sup>, X es N o CR<sup>2</sup>, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, con la condición de que no más de dos de A, X, Y y Z sean N;
- (ii) A y X juntos forman un anillo heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O aromático de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene A y X, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;
- 40 (iii) X e Y juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene X e Y, A es N o CR<sup>1</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; o
- 45 (iv) Y y Z juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene Y y Z, A es N o CR<sup>1</sup>, y X es N o CR<sup>2</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo, alcoxi o ciclopropilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxiarilo,

ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo, CN, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, y NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxiarilo, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquilo, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;

R<sup>5</sup> es H, C(=O)R<sup>9</sup>, C(=O)OR<sup>9</sup>, C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o (CH<sub>2</sub>)R<sup>10</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente H, metilo, halometilo, flúor o metoxi;

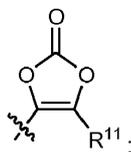
cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R<sup>7a</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

R<sup>9</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

cada R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo, o, cuando R<sup>5</sup> es C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene N de 5 o 6 miembros;

R<sup>10</sup> es



R<sup>11</sup> es H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que el compuesto de Fórmula X no sea (3S)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-8-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-7-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; o (3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, y con la condición de que el compuesto no sea 3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo;

clorhidrato de 3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo; clorhidrato de 7-metoxi-3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo o clorhidrato de *cis* o *trans*-3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxi-4-metilcarboestirilo.

McCord y *col.*, (Journal of Heterocyclic Chemistry, 19(2), 401-6,1982), Davies y *col.* (Journal of Medicinal Chemistry, 18(7), 752-5, 1975), Davies y *col.* (Journal of Heterocyclic Chemistry, 17(7), 1405-8, 1980, Davies y *col.* (Journal of Medicinal Chemistry, 13(3),549-50, 1970, Davies y *col.* (Journal of Medicinal Chemistry, 7(5), 632-4, 1964) y McCord y *col.*, (Journal of Heterocyclic Chemistry, 18(5), 1035-9,1981) desvelan diversos derivados de 3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo que están excluidos de la presente invención.

Esta invención también incluye sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula X. Esta invención también incluye todos los tautómeros e isómeros estereoquímicos de estos compuestos.

Esta invención también se dirige, en parte, a un procedimiento para tratar un trastorno mediado por KATII en un mamífero. Dichos trastornos incluyen déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos. El procedimiento comprende administrar un compuesto de fórmula X o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero en una cantidad que sea terapéuticamente eficaz para tratar la afección.

### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 describe la exposición del plasma *in vivo* del Ejemplo 71 en perros después de la dosificación del Ejemplo 71 (IV o PO) o del Ejemplo 72 (PO). La línea indicada por "◆" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,5 mg/kg. La línea indicada por "▲" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por alimentación oral forzada del Ejemplo 71 a 2 mg/kg. La línea indicada por "■" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por alimentación oral forzada del Ejemplo 72 a una dosis equivalente a 1 mg/kg del Ejemplo 71.

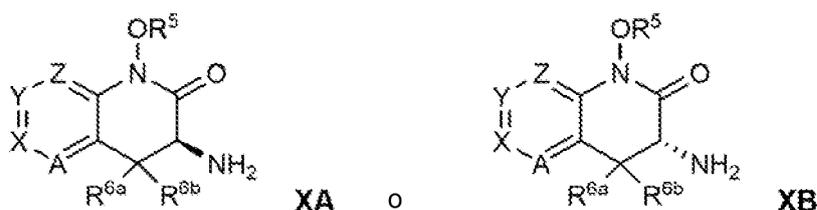
La FIG. 2 describe la exposición *in vivo* del Ejemplo 71 en monos después de la dosificación oral del Ejemplo 71

- 5 a 3 mg/kg o del Ejemplo 72 a una dosis equivalente a 3 mg/kg del Ejemplo 71. La línea indicada por "-♦-" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por vía oral del Ejemplo 72 al sujeto 1. La línea indicada por "-■-" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por vía oral del Ejemplo 72 al sujeto 2. La línea indicada por "-▲-" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración la mantención de la administración por vía oral del Ejemplo 71 al sujeto 3. La línea indicada por "-■-" representa la exposición del plasma del Ejemplo 71 después de la administración por vía oral del Ejemplo 71 al sujeto 4.

**Descripción detallada de la invención**

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula X como se ha descrito anteriormente.

- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XA o Fórmula XB:



en las que A, X, Y, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son como se definen en el presente documento para la Fórmula X.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XI o Fórmula XIA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente, en las que:

- 15 A, X, Y y Z se definen como se indica a continuación:
- (i) A es N o CR<sup>1</sup>, X es N o CR<sup>2</sup>, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, con la condición de que no más de dos de A, X, Y y Z sean N;
  - (ii) A y X juntos forman un anillo heteroaromático aromático que contiene N de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene A y X, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en las que el anillo aromático o heteroaromático que contiene N de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; o
  - (iii) Y y Z juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene Y y Z, A es N o CR<sup>1</sup>, y X es N o CR<sup>2</sup>, en las que el anillo aromático o heteroaromático que contiene N de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>;
- 25 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilo, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, en las que cada uno de dicho arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alquilheterocicloalquilo y heterocicloalquilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi y alquilamino;
- 30 R<sup>3</sup> es H;  
R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H o metilo;  
cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente alquilo o arilo;  
cada R<sup>7a</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; y sales farmacéuticamente aceptables.

35 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XI o Fórmula XIA, en las que A, X, Y, Z, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> y R<sup>8</sup> tienen cualquier definición descrita en el presente documento y R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo, alcoxi o ciclopropilo, o R<sup>1</sup> es H, halo, o alcoxi.

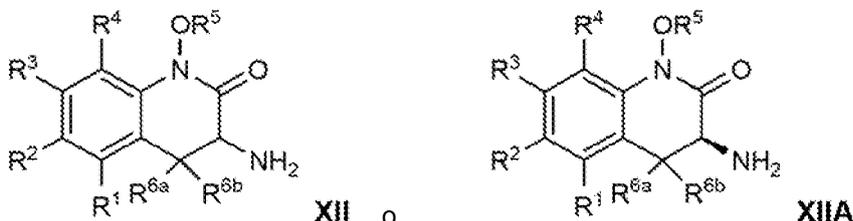
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XI o Fórmula XIA, en las que R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo.

40 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XI o Fórmula XIA, en las que R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; R<sup>4</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, CN, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>, en las que cada uno de dicho alquilo, alcoxi, ariloxi, heterocicloalquilo, heteroariloxi, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo; cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo, o haloalquilo; y cada R<sup>7a</sup> es alquilo o haloalquilo.

45 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XI o Fórmula XIA, en las que R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; R<sup>4</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, CN, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en las que cada uno de dicho alquilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo,

amino, halo, alcoxi y aminoalquilo, y cada  $R^7$  y  $R^8$  es independientemente H, alquilo, o haloalquilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII o Fórmula XIII que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



- 5 en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X; y uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII o Fórmula XIII, en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, F, Cl, Br,  $CH_3$  o  $CF_3$ , y uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H o  $CH_3$ .

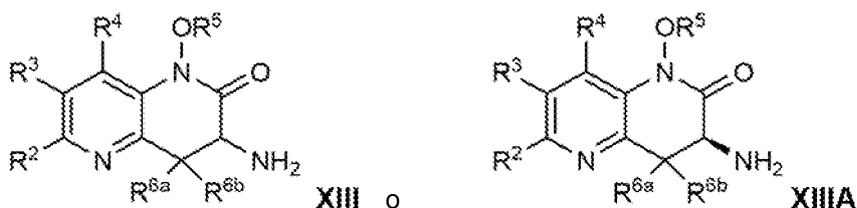
- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII o Fórmula XIII, en las que  $R^1$  es H;  $R^2$  es H, Cl, o  $CH_3$ ;  $R^3$  es H o  $CF_3$ ; y  $R^4$  es H, F,  $CH_3$  o  $CF_3$ .

- 15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII' o Fórmula XIII' que es un compuesto de Fórmula XII o Fórmula XIII, respectivamente, en las que  $R^1$  es H;  $R^2$  es H, arilalquilo que es bencilo, ariloque es fenoxi o heteroariloque es fenoxi, en las que dicho arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;  $R^3$  es H o alcoxi, en las que dicho alcoxi puede estar sustituido con uno o más halo; y  $R^4$  es H.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII' o Fórmula XIII', en las que  $R^2$  es H o bencilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XII' o Fórmula XIII', en las que  $R^3$  es H.

- 20 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIII o Fórmula XIIIa que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



en las que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son como se definen en el presente documento para la Fórmula X o Fórmula XI; y uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi.

- 25 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIII o Fórmula XIIIa, en las que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, F, Cl, Br,  $CH_3$ , o  $CF_3$ ; y uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H o  $CH_3$ .

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIII o Fórmula XIIIa, en las que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  son H.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1-71, 4-120 y 124-171; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos mostrados en la Tabla X, dada a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 35 Otra realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; ictus; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; alteración cognitiva; incluyendo alteración cognitiva leve; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de

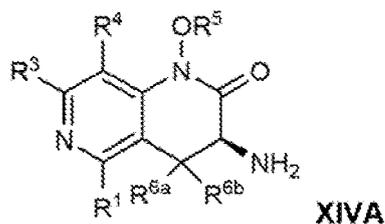
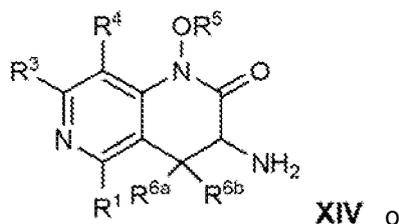
Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; síndrome de abstinencia por sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con la esquizofrenia; autismo, incluyendo los trastornos del espectro autista; trastorno bipolar; depresión, que incluye pero no se limita al Trastorno Depresivo Mayor y al tratamiento de la depresión resistente; alteración cognitiva asociada con depresión; alteración cognitiva asociada con terapia oncológica; ansiedad; trastornos del estado anímico; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con la evasión de la respuesta inmunitaria; neuralgia del trigémino; pérdida auditiva; acúfenos; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía, trastornos del sueño; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; trastorno de déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento; y trastorno de conducta; que comprende la administración de un compuesto seleccionado de (3S)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-8-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, (3S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o (3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o un compuesto de Fórmula X.

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en demencia; déficit cognitivo sintomático de la enfermedad de Alzheimer; déficit de atención sintomático de la enfermedad de Alzheimer; demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo encefálico, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirios; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje (por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita); un trastorno de déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia; que comprende la administración de un compuesto seleccionado de (3S)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-8-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-7-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, rac-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o (3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o un compuesto de Fórmula X.

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal; alteración cognitiva, incluyendo alteración cognitiva leve, traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; retirada de sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con la esquizofrenia; autismo, incluyendo los trastornos del espectro autista; trastorno bipolar; depresión, que incluyen pero no se limitan al Trastorno Depresivo Mayor y tratamiento de la depresión resistente; alteración cognitiva asociada con depresión; alteración cognitiva asociada con terapia oncológica; ansiedad; trastornos del estado anímico; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con la evasión de la respuesta inmunitaria; neuralgia del trigémino; pérdida auditiva; acúfenos; degeneración macular del ojo; emesis, edema cerebral; dolor; disquinesia tardía, trastornos del sueño; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; trastorno de déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento; y trastorno de conducta; que comprende la administración de un compuesto de Fórmula X.

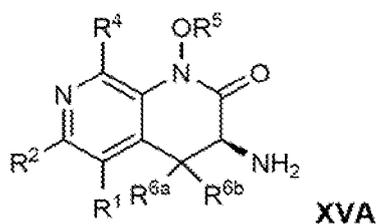
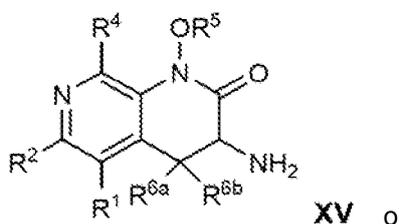
Otra realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en demencia; déficit cognitivo sintomático de la enfermedad de Alzheimer; déficit de atención sintomático de la enfermedad de Alzheimer; demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirios; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje (por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita); trastorno de déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia; que comprende la administración de un compuesto de Fórmula X.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIV o Fórmula XIVA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:



en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo, alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo; uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XV o Fórmula XIVA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:

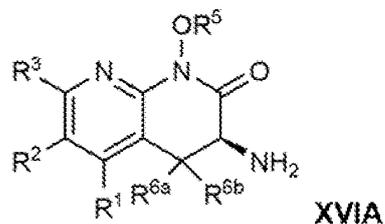
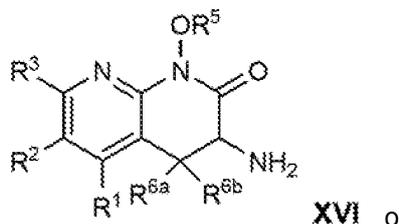


en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo; uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XV o Fórmula XVA, en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo; uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XV o Fórmula XVA, en las que  $R^1$  y  $R^4$  son H;  $R^2$  es arilalquilo que es bencilo, ariloxi que es fenoxi, o heteroariloxi, en las que dicho arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XVI o Fórmula XVI A que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:



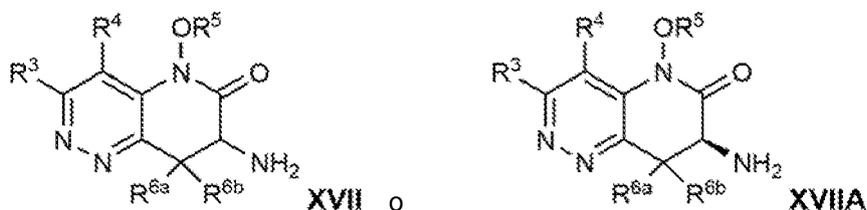
- 20 en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo; uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y en las que  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 25 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XVI o Fórmula XVI A en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo, uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilfluoro o metoxi; y en las que  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XVI o Fórmula XVI A en las que  $R^2$  es arilalquilo que es bencilo o ariloxi, en las que dicho arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo; y  $R^3$  es H o alquilo.

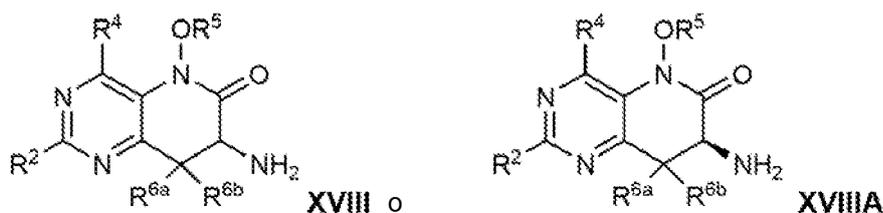
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XVI o Fórmula XVII en las que  $R^2$  es arilalquilo que es bencilo o ariloxi que es fenoxi, en las que dicho arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo, y  $R^3$  es H o metilo.

- 5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XVII o Fórmula XVIII que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



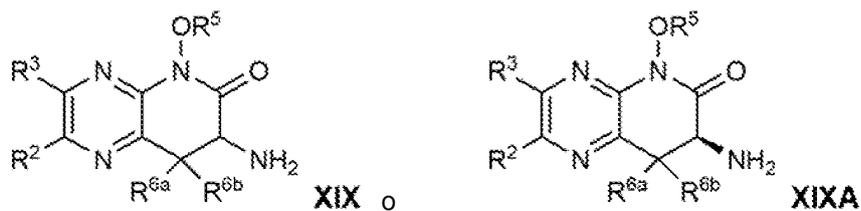
en las que uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XI.

- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIX o Fórmula XX que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



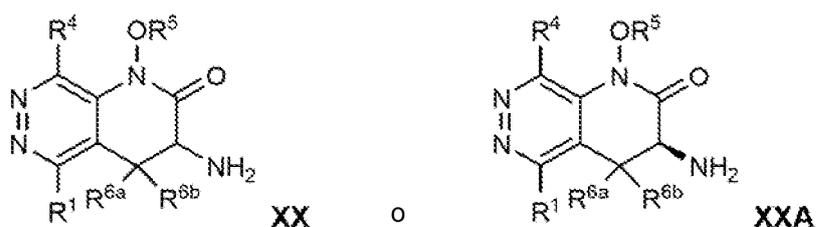
en las que uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XI.

- 15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXI o Fórmula XXII que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



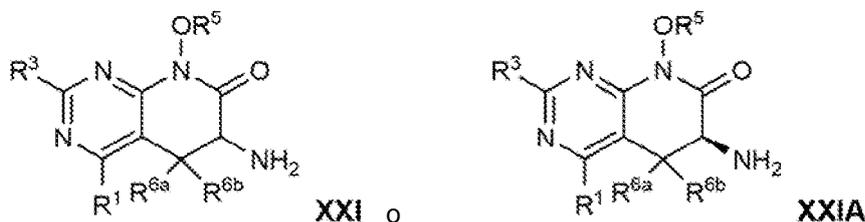
en las que uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XI.

- 20 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXIII o Fórmula XXIV que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XI, respectivamente:



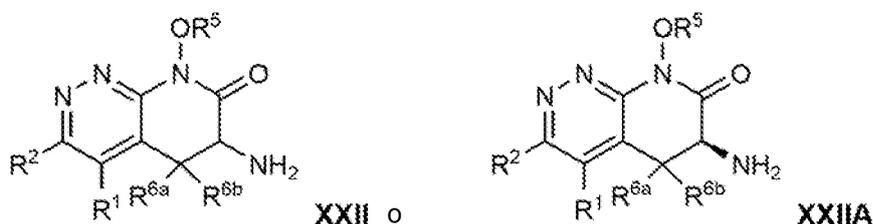
en las que  $R^1$  es H, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo; uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XI.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXI o Fórmula XXIA que es un compuesto de Fórmula X o XA, respectivamente:



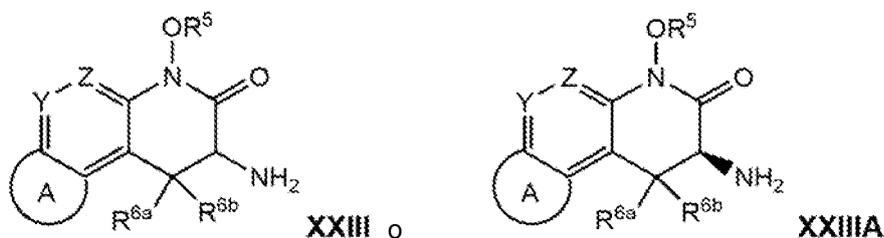
5 en las que R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXII o Fórmula XXIIA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:



10 en las que R' es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

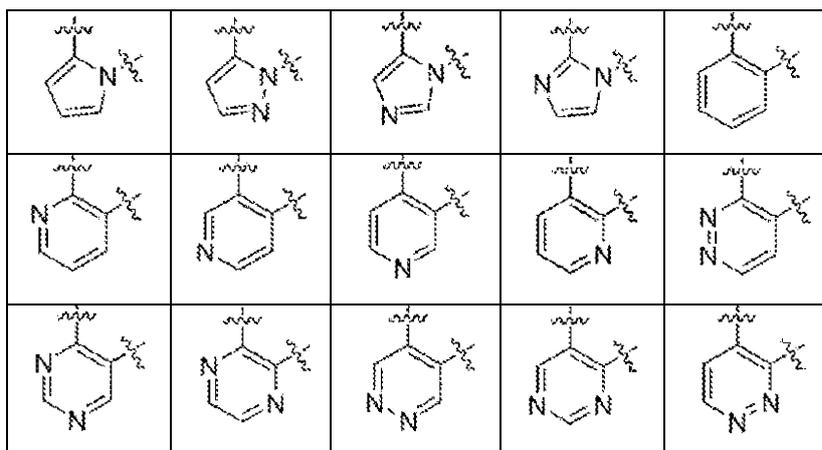
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXIII o Fórmula XXIIIA que es un compuesto de Fórmula X o XA, respectivamente:



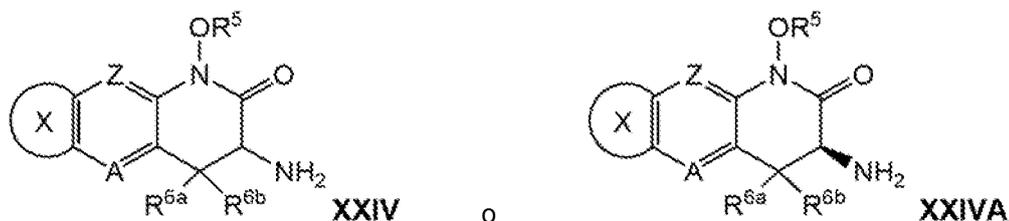
15 en las que el sustituyente A del anillo es un sustituyente del anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros sustituido por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y R<sup>2</sup>, Y, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, y R<sup>6b</sup> son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA

20 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXIII o Fórmula XXIIIA, en las que el sustituyente del anillo A se selecciona entre el grupo de sustituyentes mostrados en la Tabla A, dada a continuación; en las que A está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; y en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para la Fórmula XXIII o Fórmula XXIIIA, respectivamente.

Tabla A

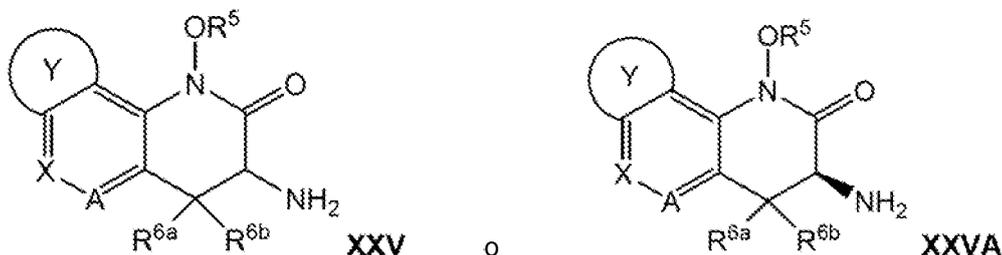
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXIV o Fórmula XXIVA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:



- 5 en las que el sustituyente del anillo X es un sustituyente del anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros sustituido por R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> (es decir, cuando A es CR<sup>1</sup>) es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, Z, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXIV o Fórmula XXIVA, en las que el sustituyente del anillo X se selecciona entre el grupo de sustituyentes mostrados en la Tabla A, anterior; en las que el sustituyente del anillo X está sustituido con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; y en las que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen para la Fórmula XXIV.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXV o Fórmula XXVA que es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, respectivamente:



- 15 en las que el sustituyente del anillo Y es un sustituyente del anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros sustituido por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> (es decir, cuando A es CR<sup>1</sup>) es H, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o ciclopropilo; y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son como se han definido anteriormente para la Fórmula X o la Fórmula XA.

- 20 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XXV o Fórmula XXVA, en las que el sustituyente del anillo Y se selecciona entre el grupo de sustituyentes mostrados en la Tabla A, anterior; en las que dicho sustituyente del anillo Y está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>; y en las que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la Fórmula XXV.

5 Los compuestos de Fórmula X o los compuestos relacionados con los mismos cuando  $R^5$  es H pueden formar una base de Schiff con piridoxal-5-fosfato (también denominado PLP y/o vitamina B6) en la enzima KAT II, para inhibir la formación de ácido quinurénico. Los informes bibliográficos de otras enzimas dependientes de PLP (R. B. Silverman y col., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2256) también demuestran que una base de Schiff PLP del inhibidor inicialmente formado pueden experimentar tautomerización inducida por la base a una quetimina isomérica, que puede isomerizar adicionalmente a un aducto de PLP del inhibidor aromatizado. Otra realización de la presente invención es una base de Schiff, o el producto de isomerización promovida por la base de la misma, que se forma entre un compuesto de Fórmula X, como se define en el presente documento, y piridoxal-5-fosfato.

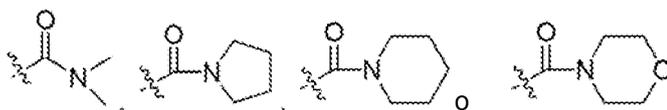
10 Otra realización de la presente invención es una base de Schiff, o el producto de isomerización promovida por la base de la misma, que se forma entre un compuesto de Fórmula X, como se define en el presente documento, y piridoxal-5-fosfato, en la que dicha base de Schiff se forma *in vivo*.

Los profármacos que tienen poca o ninguna actividad farmacológica, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de Fórmula X que tienen la actividad deseada.

15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, en las que  $R^1$  es H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o ciclopropilo;  $R^5$  es  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)OR^9$ ,  $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$  o  $(CH_2)R^{10}$ ; y  $R^{11}$  es metilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA, en las que  $R^5$  es  $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ .

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula X o Fórmula XA en las que  $R^5$  es



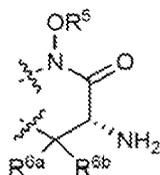
20 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 72, 73 y 121-123; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra realización de la presente invención es (3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoyl)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (véase el Ejemplo 73), y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos mostrados en la Tabla Y, dada a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos mostrados en la Tabla Z, dada a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula XIB, Fórmula XIIB, Fórmula XIIIIB, Fórmula XIVB, Fórmula XVIB, Fórmula XVIIIB, Fórmula XVIIIIB, Fórmula XXIB, Fórmula XXIIB, Fórmula XXIIIB, Fórmula XXIVB o Fórmula XXVIB, que es un compuesto de Fórmula XIA, Fórmula XIIA, Fórmula XIIIIA, Fórmula XIVIA, Fórmula XVIA, Fórmula XVIIIA, Fórmula XVIIIIA, Fórmula XXIIA, Fórmula XXIIIA, Fórmula XXIVIA o Fórmula XXVIA, respectivamente, en las que el lado derecho de la molécula tiene la siguiente estereoquímica:



35 A menos que se especifique otra cosa, con fines de brevedad, cualquiera referencia en el presente documento a compuestos de Fórmula X incluirá la referencia a cualquier compuesto de la invención, incluyendo cualquier compuesto de Fórmulas X, XA, XI, XIA, XII, XIIA, XIII, XIIIIA, XIV, XIVA, XV, XVIA, XVI, XVII, XVIIIA, XVIII, XVIIIIA, XXI, XXIIA, XXII, XXIIIA, XXIII, XXIIIA, XXIV, XXIVA, XXV o XXVA, sin referencia específica a cada Fórmula.

40 A menos que se especifique otra cosa, cualquier variable no mencionada en las Fórmulas X, XA, XI, XIA, XII, XIIA, XII', XIIIA', XIII, XIIIIA, XIV, XIVA, XV, XVIA, XVI, XVII, XVIIIA, XVIII, XVIIIIA, XIX, XIXA, XX, XXA, XXI, XXIIA, XXII, XXIIA, XXIII, XXIIIA, XXIV, XXIVA, XXV o XXVA tendrá la definición que se proporciona en la Fórmula X. Además, a menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de cualquier Fórmula desvelada en el presente documento también incluirá sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Abreviaturas y Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificado (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por la retirada de un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

"Alqueno" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, ramificada o cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono (cuando se indica en el presente documento un intervalo numérico; por ejemplo, "2-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alqueno, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). En otra realización, es un alqueno de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada insaturados de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares; opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente, tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), el compuesto puede existir como la forma E pura (entgegen), la forma Z pura (zusammen), o cualquiera mezcla de las mismas.

"Alquino" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, ramificada o cíclicos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquino tiene de 2 a 20 átomos de carbono (cuando se indica un intervalo numérico; por ejemplo, "2-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquino, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). En otra realización, es un alquino de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. En otra realización, es un alquino inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se usa en el presente documento para referirse a un radical alquilo de cadena hidrocarburo lineal o ramificada como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo cicloalquilo condensado como un sustituyente es unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando tal grupo cicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están cada uno unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> condensado o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o =O. Un cicloalquilo puede ser un anillo sencillo, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, 2 o 3 anillos pueden condensarse juntos, tales como biciclodecanilo y decalinilo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene uno o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como un ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno, que están condensados a un anillo carbocíclico C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, tal como un anillo carbocíclico C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en los que un grupo que tiene tal grupo arilo condensado como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando tal grupo arilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo carbocíclico C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> o heterocíclico de 4-10 miembros condensado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o =O. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, por consiguiente, fenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno (también conocido como "tetralino"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantreno y benzonafteno (también conocido como "fenaleno").

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo, como se define en el presente documento, sustituido por un sustituyente arilo, como se define en el presente documento. Los sustituyentes aralquilo pueden tener de siete a 24 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo (es decir, fenilmetilo), feniletilo, indenilmetilo y naftalenetilo.

- En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, etc.) se indica por el sufijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" o "C<sub>x-y</sub>", en el que x es el número mínimo y y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, tanto "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" como "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refieren a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La ilustración de adicionalmente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se refieren a cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.
- En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica por el sufijo "X-Y miembros", en el que x es el número mínimo y y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.
- El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto con otro término o términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al que están unidos uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y hidroxibutilo.
- El término "ciano" (también denominado como "nitrilo") significa CN.
- El término "carbonilo" significa C(O) o C=O.
- El término "amino" se refiere a NH<sub>2</sub>.
- El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena alquilo está unida al amino nitrógeno en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino, tal como metilamino (ilustrado por la fórmula NH(CH<sub>3</sub>)), y dialquilamino, tal como dimetilamino (ilustrado por la fórmula -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como F), cloro (que puede representarse como Cl), bromo (que puede representarse como Br) o yodo (que puede representarse como I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.
- El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Cuando más de un hidrógeno se reemplaza con halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Ilustrando adicionalmente, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), y 2,2,2-trifluoroetoxi. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, los sustituyentes halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).
- El término "oxo" se refiere a =O.
- El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -OR, en el que R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.
- El término "cicloalquiloxi" se refiere a un cicloalquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -OR, en el que R representa el grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquiloxi incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclohexiloxi.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido retirando un hidrógeno de una estructura anular saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 4 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo normalmente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Un heterocicloalquilo, como alternativa, puede comprender 2 o 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo en el anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heterocicloalquilo está, a su vez, sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del

anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo heterocicloalquilo condensado como un sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando tal grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están unidos cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> condensado o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o =O.

El término "heterocicloalquiloxi" se refiere a un heterocicloalquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -OR, en el que R representa el grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquiloxi incluyen oxetaniloxi (tal como oxetan-3-iloxi), tetrahidrofuraniloxi (tal como tetrahidrofuran-3-iloxi) y tetrahidropiranoiloxi (tal como tetrahidro-2H-piran-4-iloxi o tetrahidro-2H-piran-3-iloxi).

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura anular aromática que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos del anillo restantes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes del anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes del anillo de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes del anillo de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo y purinilo; y anillos condensados de 6-/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heteroarilo, a su vez, está sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo", también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo N-óxido de piridina.

Los ejemplos de heteroarilos de anillo sencillo incluyen furanilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo [incluyendo 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo], oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), piridinilo (también conocido como "azinilo"), diazinilo [incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo") o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")], y triazinilo [incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")].

Los ejemplos de heteroarilos anulares 2-condensados incluyen indolizínilo, piridinilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo o pirido[4,3-*b*]-piridinilo), y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, isoindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo y bencisoxazinilo.

Los ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos anulares 3-condensados incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-*h*]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepina, y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos anulares condensados incluyen heteroarilos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisindolilo"), benzazinilo [incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")], ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo [incluyendo cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")], benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "bencisoxazolilo"), benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotianaftenilo" o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo), carbazolilo y acridinilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes, tales como piridilo y quinolinilo que están condensados a un anillo carbocíclico C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, tal como un anillo carbocíclico C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el

que un grupo que tiene tal grupo arilo condensado como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando tal grupo heteroarilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> condensado o heterocíclico de 4-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o =O.

Los ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen: 3-1*H*-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidropiranoilo, 3 tetrahidropiranoilo, 4-tetrahidropiranoilo, [1,3]-dioxalanoilo, [1,3]-ditiolanoilo, [1,3]-dioxanoilo, 2-tetrahidrotiofenoilo, 3-tetrahidrotiofenoilo, 2-morfolinoilo, 3-morfolinoilo, 4-morfolinoilo, 2-tiomorfolinoilo, 3-tiomorfolinoilo, 4-tiomorfolinoilo, 1-pirrolidinoilo, 2-pirrolidinoilo, 3-pirrolidinoilo, 1-piperazinoilo, 2-piperazinoilo, 1-piperidinoilo, 2-piperidinoilo, 3-piperidinoilo, 4-piperidinoilo, 4-tiazolidinoilo, 2*H*-imidazol-2-ona, 1-ftalimidinoilo, benzoxanoilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinoilo, benzopiperidinoilo, benzoxolanoilo, benzotioanoilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridina, benzotianoilo, pirrolidinoilo, dihidrofuranoilo, tetrahidrotienoilo, dihidropiranoilo, tatrahidrotiopiranoilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanoilo, piperazinoilo, azetidinoilo, oxetanoilo, tietanoilo, homopiperidinoilo, oxepanoilo, tiepanoilo, oxazepinoilo, diazepinoilo, tiazepinoilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinoilo, 2-pirrolinoilo, 3-pirrolinoilo, indolinoilo, 2*H*-piranoilo, 4*H*-piranoilo, dioxanoilo, 1,3-dioxolanoilo, pirazolinoilo, ditiolanoilo, dihidropiranoilo, dihidrotienoilo, dihidrofuranoilo, pirazolidinoilo, imidazolinoilo, imidazolidinoilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanoilo, 3-azebicyclo[4,1,0]heptanoilo, 3*H*-indolilo, quinolizinoilo, piridinoilo, imidazolilo, pirimidinoilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinoilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinoilo, isoquinolinoilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzofuranilo, cinnolinoilo, indazolilo, indolizinoilo, ftalazinoilo, piridazinoilo, triazinoilo, isoindolilo, pteridinoilo, purinoilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanoilo, benzofurazanoilo, benzotiofenoilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinoilo, quinoxalinoilo, naftiridinoilo y furopiridinoilo. Los grupos anteriores, como se obtienen a partir de los grupos que se han enumerado anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

Si un sustituyente se describe como "sustituido", un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un hidrógeno unido a un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un sustituyente de hidrógeno en el sustituyente alquilo. Con fines de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente de flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes de flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique otra cosa)

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar sustituido o no sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (si existieran) pueden reemplazarse por separado y/o juntos con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (si los hubiera) puede estar cada uno reemplazado con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Un sustituyente ejemplar puede representarse como -NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar parcial o totalmente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en 4 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo y tiazolilo.

Si un grupo de sustituyentes se describe en conjunto como que están opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de sustituyentes no hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de sustituyentes no hidrógeno o hasta el número máximo de posiciones sustituibles del sustituyente, el que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta sólo tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que sólo tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta sólo 1 sustituyente no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

5 Un sufijo unido a un sustituyente con varios restos sólo afecta al primer resto. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, un sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilcicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que sólo el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución con halógenos puede producirse sólo en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución con halógenos puede producirse tanto en el resto alquilo como en el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

10 Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independiente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro u otros sustituyentes.

15 Como se usa en el presente documento, el término "Fórmula X" puede referirse a como "un compuesto de la invención" o como "compuestos de la invención". Dichos términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula X, incluyendo hidratos, solvatos, **tautómeros**, isómeros **estereoquímicos**, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos del mismo.

En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

AIBN:	2,2'-Azobisisobutironitrilo	mEquiv.:	Miliequivalente
IQPA:	Ionización química a presión atmosférica	mg:	Miligramo
		MHz:	Megahertzio
BOC:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo	min:	Minutos
BOC <sub>2</sub> O:	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo	ml:	Mililitro
a:	Ancho	μl:	Microlitro
CD <sub>3</sub> OD:	Metanol deuterado	mmol:	Milimol
CDCl <sub>3</sub> :	Cloroformo deuterado	EM:	Espectrometría de masas
d:	Doblete	N:	Normal
DCM:	Diclorometano	NaOEt:	Etóxido sódico
dd:	Doblete de dobletes	NBS:	<i>N</i> -Bromosuccinimida
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	NCS:	<i>N</i> -Clorosuccinimida
DMSO:	Dimetilsulfóxido	NEt <sub>3</sub> :	Trietilamina
DMSO-d <sub>6</sub> :	Dimetilsulfóxido deuterado	RMN:	Resonancia magnética nuclear
Et <sub>2</sub> O:	Éter dietílico		
EtOAc:	Acetato de etilo	Pd(II)(OAc) <sub>2</sub> :	Acetato de paladio (II)
EtOH:	Etanol		
g:	Gramo	ppm:	Partes por millón
h:	Horas	psi:	Libras por pulgada al cuadrado
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento	Pt/C:	Platino sobre carbono
<i>J</i> :	Constante de acoplamiento	c:	Cuadruplete
		TA:	Temperatura ambiente
CLEM:	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas	s:	Singlete
		t:	Triplete
m:	Multiplete	-OTf:	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
M:	Molar	TFA:	Ácido trifluoroacético
mCPBA:	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico	THF:	Tetrahidrofurano
MeCN:	Acetonitrilo	TLC	Cromatografía de capa fina
MeOH:	Metanol		

### Isómeros

20 Cuándo está presente un centro asimétrico en un compuesto de Fórmula X, al que en lo sucesivo en el presente documento se hace referencia como el compuesto de la invención, el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En una realización, la presente invención comprende enantiómeros y mezclas, incluyendo

mezclas racémicas de los compuestos de Fórmula X. En otra realización, para compuestos de Fórmula X que contienen más de un centro asimétrico, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismos) de compuestos. Cuando un compuesto de Fórmula X contiene un grupo o resto alqueno, pueden aparecer isómeros geométricos.

## 5 Formas tautoméricas

La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de Fórmula X. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera energética baja, puede producirse isomería tautomérica ("tautomerismo"). Puede adoptar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de Fórmula X que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o del llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto individual puede presentar más de un tipo de isomería. Las diversas proporciones de tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes de la molécula, así como de la técnica de cristalización concreta usada para aislar un compuesto.

## Sales

Los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto concreto, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica potenciada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, se puede usar también una sal de un compuesto como una ayuda para el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en contraposición, por ejemplo, a usarla en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de Fórmula X con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa respecto al compuesto original. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando sea posible, incluyen las obtenidas a partir de ácidos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, peditato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, dietanolamina, glicina, lisina, meglumina, etanolamina, trometamina y cinc.

Las sales orgánicas pueden ser sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferiores ( $C_1$ - $C_6$ ) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuro y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemicalcio y hemisulfato.

Isótopos

- La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula X, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{16}\text{F}$  y  $^{38}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, e incluso, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula X de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse en general realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.
- También se divulgan profármacos de los compuestos de Fórmula X. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de Fórmula X que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, al administrarse en o sobre el organismo, convertirse en los compuestos de Fórmula X que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula X con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos", como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos incluyen:

- (i) cuando el compuesto de Fórmula X contiene una funcionalidad ácido carboxílico que está funcionalizada en un grupo metabólicamente inestable adecuadamente (ésteres, carbamatos, etc.) en el compuesto de Fórmula X;
- (ii) cuando el compuesto de Fórmula X contiene una funcionalidad alcohol que está funcionalizada en un grupo metabólicamente inestable adecuadamente (ésteres, carbonatos, carbamatos, acetales, cetales, etc.) en el compuesto de Fórmula X; y
- (iii) cuando el compuesto de Fórmula X contiene una funcionalidad amino primario o secundario, o un amida que está funcionalizada en un grupo metabólicamente inestable adecuadamente, por ejemplo, un grupo hidrolizable (amidas, carbamatos, ureas, fosfonatos, sulfonatos, etc.) en el compuesto de Fórmula X.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias que se han mencionado anteriormente.

Además, ciertos compuestos de Fórmula X pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de Fórmula X.

Administración y Dosificación

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección tal como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento al que se destina. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos, requeridas para tratar el progreso de una afección médica, se evalúan fácilmente por un experto habitual en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las técnicas medicinales.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración por vía bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a partir de la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de

agujas (incluyendo inyectores de microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el ojo o el oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o las composiciones que contienen los compuestos se basa en una serie de factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramos de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en una sola o en dosis divididas) es típicamente de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg del compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una serie de veces al día (típicamente no más de 4 veces). Pueden usarse dosis múltiples al día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para la administración oral, pueden proporcionarse las composiciones en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente. Un medicamento típicamente contiene de desde aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, o en otra realización, de desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención también incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan a los mamíferos *in utero*. En una realización, los seres humanos son los sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa del desarrollo.

#### Uso en la Preparación de un Medicamento

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones que se enumeran en el presente documento.

#### Composiciones Farmacéuticas

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas en el presente documento, el compuesto de la invención puede administrarse como un compuesto por sí mismo. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en agua con respecto al compuesto parental.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05 % al 95 % en peso de los compuestos activos. Puede acoplarse un compuesto de la invención con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento al que se destinan. Los compuestos y composiciones activos, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

La administración oral de una forma de dosificación sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sobres, pastillas para chupar, o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de al menos un compuestos de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de un polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula X habitualmente se combinan con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores o pueden prepararse con recubrimientos

entéricos.

5 En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica (es decir, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes), y/o perfumantes.

10 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, humectantes, y/o agentes de suspensión adecuados.

15 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, tal como por medio de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, rociadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche bien del tipo reservorio y membrana porosa o uno de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, 20 soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina incolora, glicerina, polietilenglicol y polipropilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finin y Morgan (Octubre de 1999).

25 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o auditiva puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbente, colágeno) y no 30 biodegradables (es decir, de silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma de gelano, junto un conservante, tal como el cloruro de benzalconio. También pueden liberarse dichas formulaciones por iontoforesis.

35 Para la administración intranasal o la administración por inhalación, se suministran los compuestos activos de la invención convenientemente en la forma de una solución o suspensión a partir de un contenedor con una bomba de rociado que se exprime o se bombea por el paciente o como una presentación en rociador de aerosol a partir de un contenedor presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en la forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, 40 por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como la fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un rociador de aerosol a partir de un contenedor presurizado, bomba, rociador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa la electrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de coco es una base tradicional para los supositorios, pero pueden usarse diversas alternativas siempre que sea apropiado.

50 También pueden usarse otros materiales transportadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas bien conocidas de la industria farmacéutica, tales como los procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y los procedimientos de administración eficaces se conocen bien en la técnica y se describen en los libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se explica en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. Easton, Pensilvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.). Asociación Americana de Farmacéuticos, 55 Washington, 1999.

Co-administración

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o estados patológicos. El/los compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) puede(n) administrarse al mismo tiempo (bien en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista metabotrópico del receptor de glutamato.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran con la cercanía suficiente en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse al mismo tiempo, de forma concurrente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero en sitios anatómicos distintos o usando distintas vías de administración.

Las frases "administración concurrente", "co-administración", "administración simultánea" y "administrados al mismo tiempo" significan que los compuestos se administran en combinación.

En una realización, los compuestos de esta invención se administran como terapia adyuvante junto con antipsicóticos conocidos tales como la Ziprasidona (Geodon) Clozapina, Molindona, Loxapina, Pimozide, Risperidona, Olanzapina, Remoxipride, Sertindol, Amisulpride, Quetiapina, Proclorperazina, Flufenazina, Trifluoroperazina, Tiondazina, Haloperidol, Clorpromazina, Flupentixol y Pipotiazina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como la sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegilina y rasagilina, inhibidores de comT tales como Tasmara, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas del NMDA, antagonistas de la Nicotina, antagonistas de la Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa neuronal), fármacos anti-Alzheimer tales como el donopezilo, tacrina, inhibidores alfa2 delta, inhibidores de la COX-2, gaba pentenoides, propentofilina o metrifonato, y antipsicóticos tales como los inhibidores de PDE10, agonistas de 5HT<sub>2C</sub>, agonistas del receptor alfa nicotínico 7, antagonistas de CB1 y compuestos que tienen actividad antagonista de los receptores D2 de dopamina.

Kits

La presente invención además comprende kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento anteriormente descritos. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Productos intermedios

En otra realización, la invención se refiere a los nuevos productos intermedios útiles para preparar los compuestos de la invención.

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de Fórmula X pueden prepararse por los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (tal como los procedimientos desvelados en los libros de referencia convencionales, tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

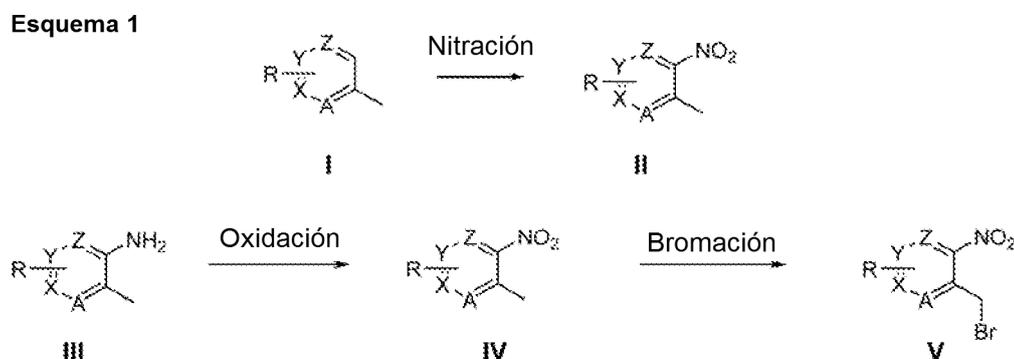
Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula X, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción analizados más adelante en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes de los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se realizan por procedimientos estándar, que se conocen por el experto farmacéutico.

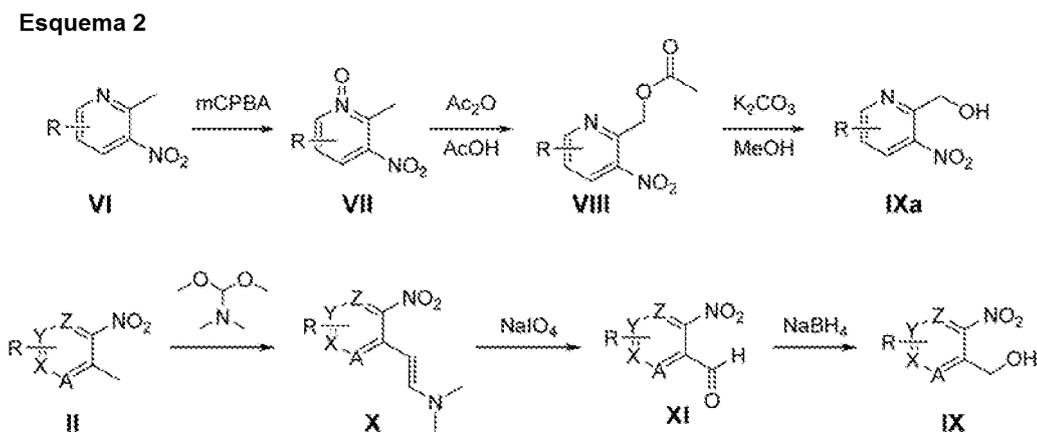
El experto en la técnica entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el que se

introducen en los esquemas, y no se pretende que se correspondan necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No deben constreñir el alcance de la invención en modo alguno.

- 5 El **Esquema 1** representa un procedimiento de preparación del precursor de la serie 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona de compuestos de esta invención. La nitración de un anillo aromático sustituido proporciona el compuesto nitro deseado (**II**). En casos en los que la anilina o el aminoheterociclo requeridos (**III**) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía, pueden oxidarse con peróxido de hidrógeno en ácido sulfúrico, mediante una modificación del procedimiento descrito por W. S. Wilson y col., J. Org. Chem. 1986, 51, 3261, o con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en tolueno a reflujo como se describe por M. C. Pirrung y col., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4609. La oxidación también puede realizarse mediante una modificación del procedimiento descrito en el documento US 2006/0009509 usando perborato sódico en ácido acético glacial. El compuesto aromático *ortho*-metil, nitro-sustituido resultante (**IV**) puede bromarse de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo con *N*-bromosuccinimida y 2,2'-azobisisobutironitrilo en tetracloruro de carbono. Si el alcohol correspondiente está disponible, puede convertirse en bromuro **V** con, por ejemplo, tribromuro de fósforo (procedente de una fuente comercial o formado *in situ*), como se describe por R. M. Rzasa y col., Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6574.



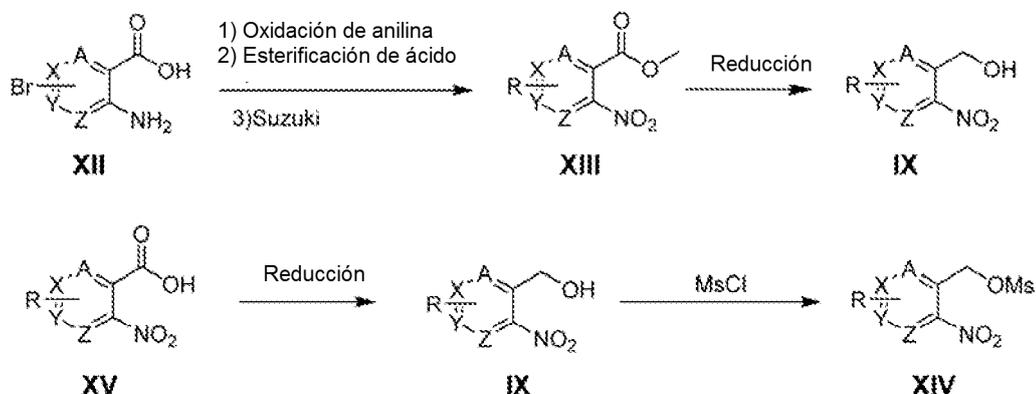
- 20 En algunos casos, el anillo aromático deseado está disponible más eficazmente a través de la ruta mostrada en el Esquema 2. Siguiendo el procedimiento de A. Ashimori y col., Chem. Pharm. Bull., 38, 1990, 2446, una nitropiridina, tal como **VI**, puede oxidarse con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico seguido de la adición de anhídrido acético y la hidrólisis para dar el alcohol (**IXa**) con carbonato potásico en metanol. Como alternativa, el alcohol deseado puede obtenerse a través del procedimiento descrito por R. R. Tidwell y col., J. Med. Chem. 2007, 50, 2468, en el que el compuesto aromático *ortho*-metilo, nitro-sustituido inicial **II** se convierte en el derivado dimetilaminoetileno (**X**) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), después en el aldehído (**XI**) con peryodato sódico y, finalmente, se reduce para dar el alcohol (**IX**) con borohidruro sódico.



- 30 En algunos casos, un material de partida aromático que porta el sustituyente R deseado no está disponible en el mercado. El grupo R puede introducirse en los compuestos del tipo **XII**, empleando una reacción de Suzuki (véase el **Esquema 3**), por ejemplo usando una modificación del procedimiento de D.J. Wallace y C-y. Chen, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 6987. Después, el ácido o éster resultante (**XV** o **XIII**) puede reducirse por condiciones de reducción convencionales, tales como borohidruro de litio o borohidruro sódico, activarse con cloruro de cinc si fuera necesario, proporcionando en ambos casos el compuesto **IX**. En casos en los que la reducción de un grupo funcional que

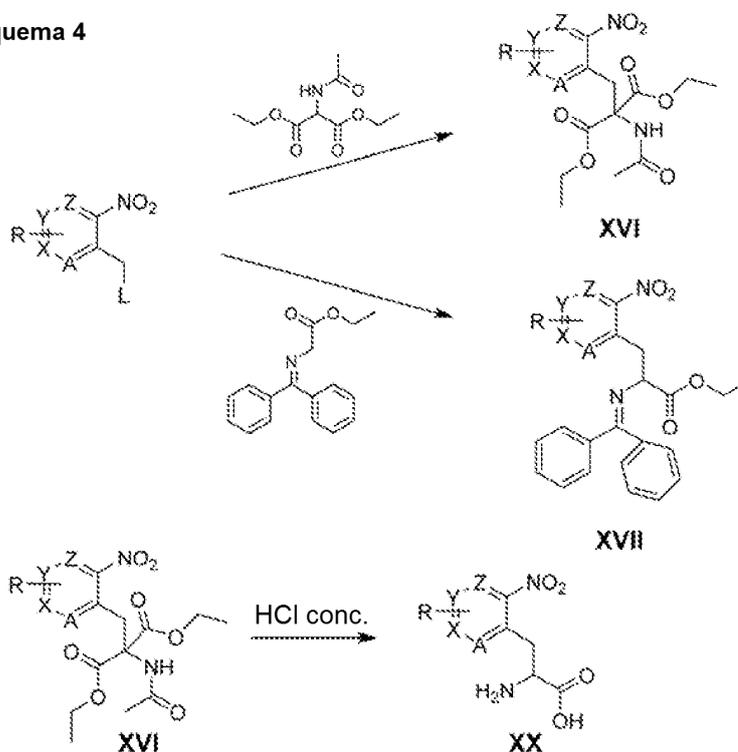
contiene carbonilo proporciona un alcohol, éste puede convertirse en un mesilato *in situ*, por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano.

Esquema 3



- 5 Existen una diversidad de maneras de instalar el resto aminoácido del sustrato de ciclación. Un procedimiento de este tipo implica reemplazar el grupo saliente L (en este caso Br u OMs) con un aminomalonato o aminoacetato, mediante la adición de una versión protegida (por ejemplo, acetamidomalonato de dietilo o *N*-(difenilmetileno)glicinato de etilo) en condiciones básicas, tal como etóxido sódico/etanol (véase el **Esquema 4**), dando el compuesto **XVI** o **XVII**. En el caso del intermedio **XVI**, es necesaria una desprotección de HCl para dar el compuesto **XX** antes de realizar la reducción nitro final.

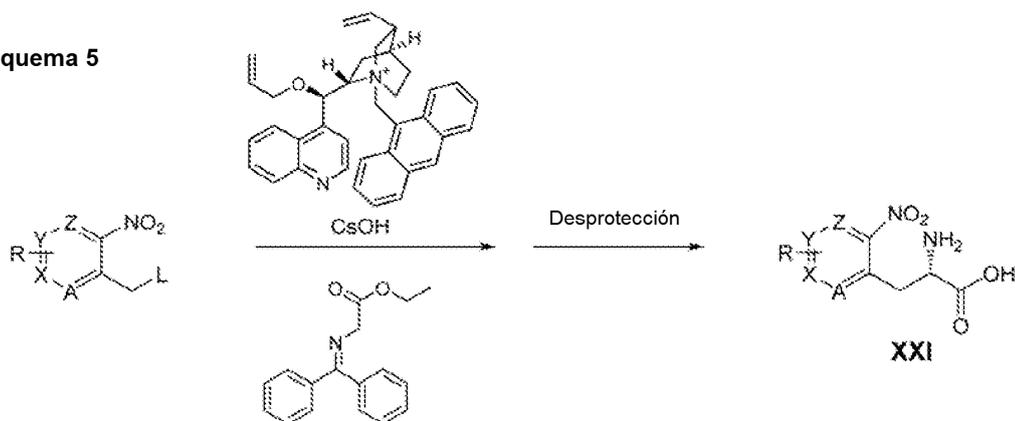
Esquema 4



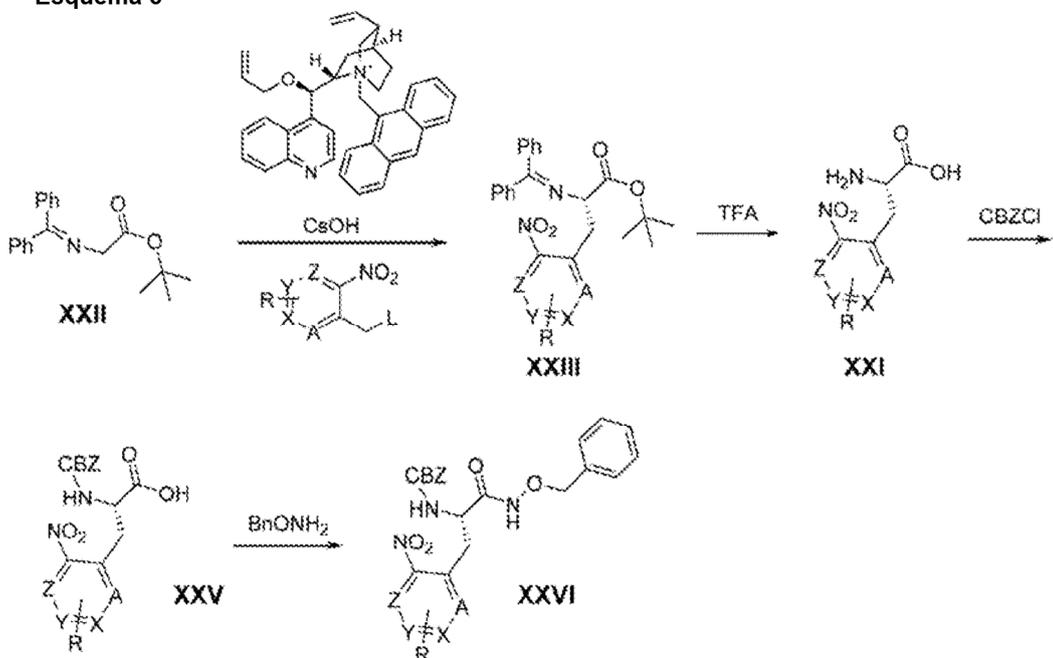
10

La porción aminoácida también puede añadirse estereoselectivamente, usando los procedimientos mostrados en el **Esquema 5** y el **Esquema 6**.

Esquema 5

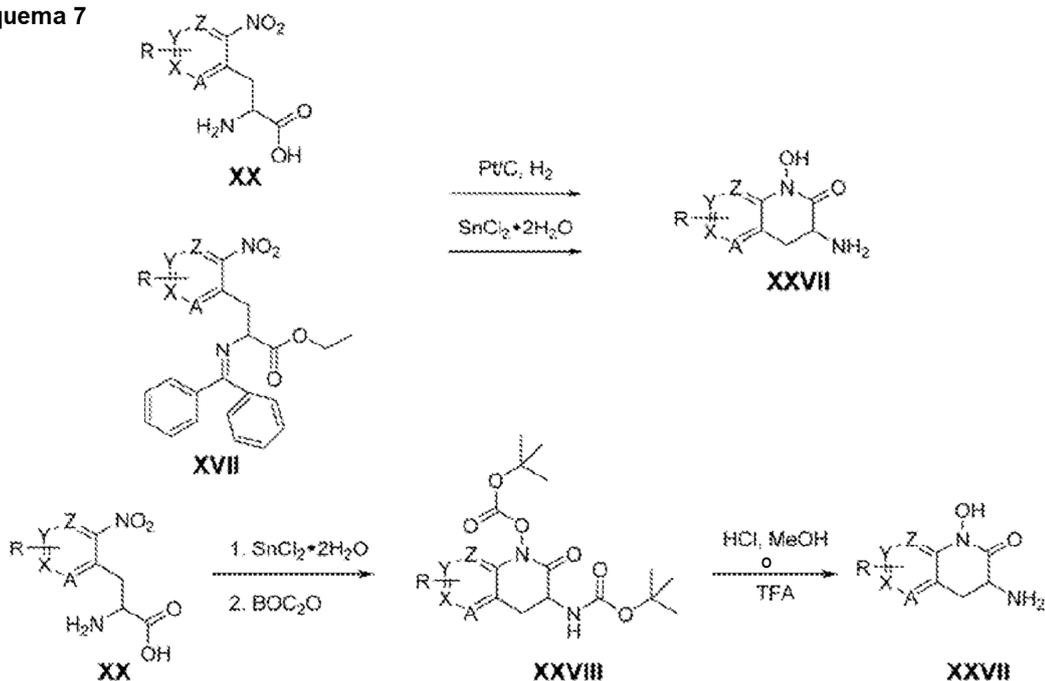


Esquema 6



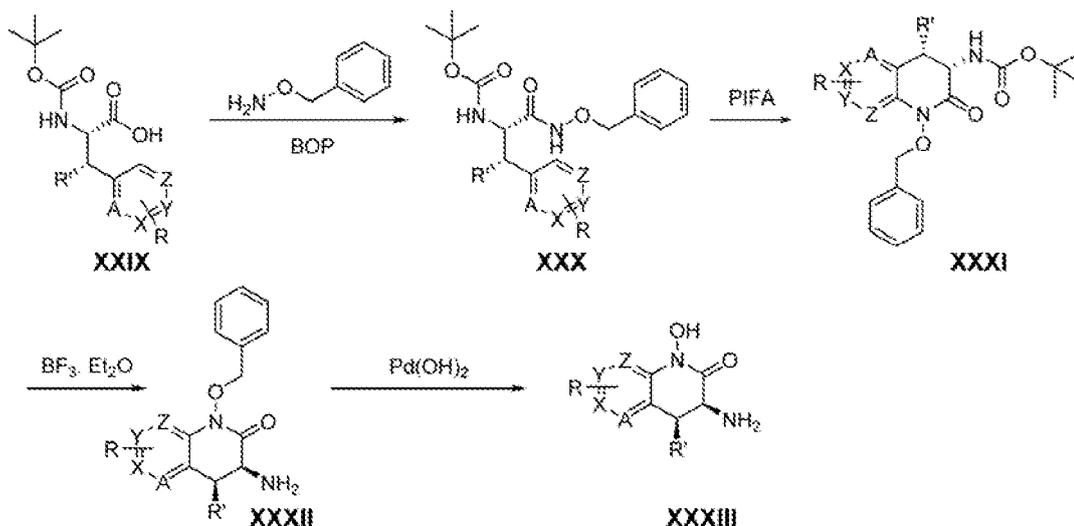
La ruta enantioselectiva se inspira por el trabajo de S. Kumar y U. Ramachandran, *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 2539. El grupo aromático deseado puede instalarse usando un catalizador quiral (véase E.J. Corey y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12414-12415), para dar, después de una manipulación adicional, el intermedio XXI o XXVI. Una vez que el intermedio se está realizando, la ciclación puede realizarse por las rutas mostradas en el **Esquema 7** o el **Esquema 8**.

Esquema 7



El grupo nitro puede reducirse a través de hidrogenación, a través de una adaptación del trabajo de T.J. McCord y col., J. Heterocyclic Chem. 1972, 9, 119. Como alternativa, puede usarse una reducción de cloruro de estaño (II), de acuerdo con el procedimiento de D. Shi y col., Synthesis, 2008, 2000. También puede emplearse una modificación del procedimiento de cloruro de estaño (II) que usa acetato sódico, a partir del trabajo de D. Kuzmich y C. Mulrooney, Synthesis 2003, 1671. La ciclación se produce *in situ* (véase el **Esquema 7**). La mayor parte de los productos finales pueden aislarse después de la ciclación, pero puede ser necesario proteger algunos análogos (*in situ* durante la ciclación o después de la reacción) para facilitar la purificación. La protección puede hacerse de acuerdo con procedimientos convencionales, usando dicarbonato de di-*tert*-butilo; puede utilizarse HCl o ácido trifluoroacético para una desprotección posterior.

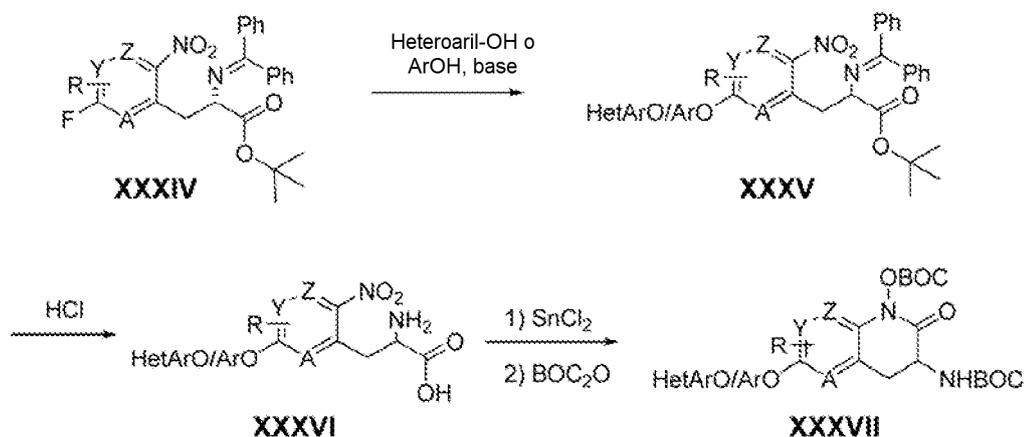
Esquema 8



El **Esquema 8** describe una ruta alternativa a los análogos deseados. El compuesto **XXX** puede sintetizarse partiendo con el aminoácido *N*-BOC sustituido apropiado, que se acopla en primer lugar con *O*-bencil hidroxilamina, por ejemplo, por reacción con BOP [hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)-fosfonio] y trietilamina en diclorometano. La ciclación para dar **XXXI** puede realizarse usando PIFA [bis(trifluoroacetato) de fenilyodo (III)] en diclorometano. El grupo BOC puede retirarse usando eterato de trifluoruro de boro en tetrahydrofurano a reflujo, y el grupo bencil puede retirarse de forma reductora, por ejemplo con hidróxido de paladio

en etanol a reflujo con 1-metil-ciclohexadieno, para dar el producto final **XXXIII**.

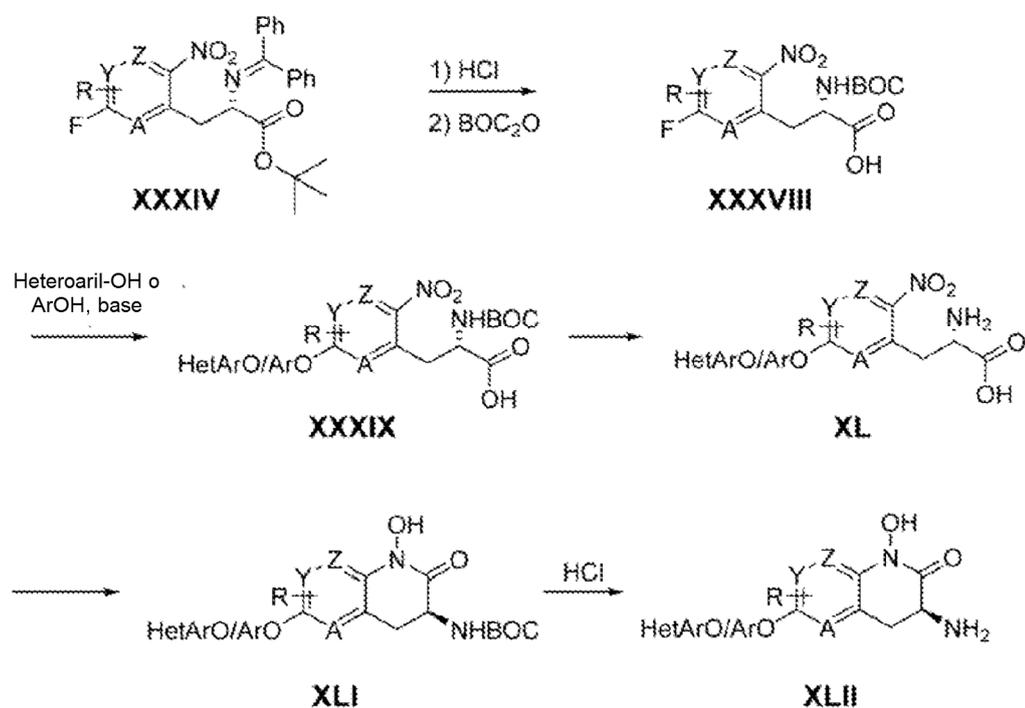
Esquema 9



Se muestra un procedimiento para la introducción de sustituyentes ariloxi o heteroariloxi en el Esquema 9. El tratamiento del intermedio *p*-fluoronitroarilo o *p*-fluoronitroheteroarilo **XXXIV** con un fenol o heteroarilo hidroxisustituido en presencia de una base, tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , puede proporcionar el intermedio **XXXV**. (La racemización del  $\alpha$ -estereocentro se ha observado en estas condiciones de reacción.) La desprotección en condiciones ácidas seguido de ciclación reductora y protección BOC *in situ* pueden proporcionar el intermedio **XXXVII**.

5

Esquema 10



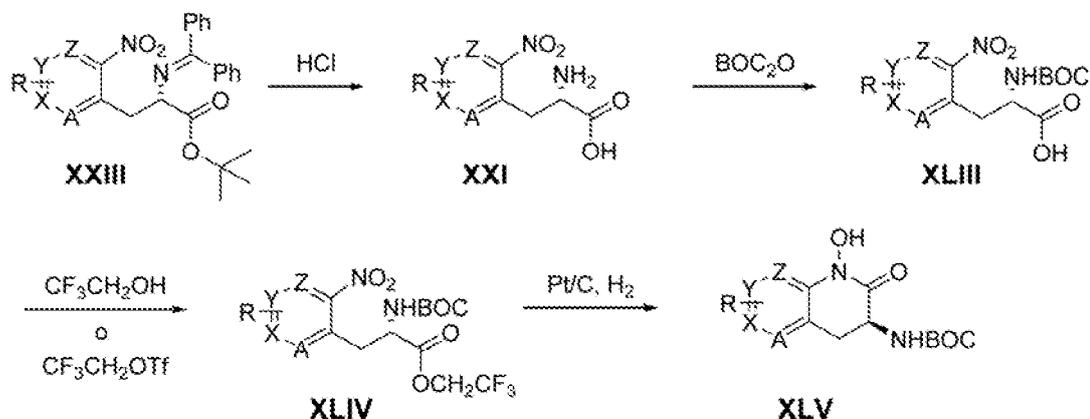
El Esquema 10 expone un procedimiento alternativo para la introducción de sustituyentes ariloxi o heteroariloxi. La desprotección promovida por ácido de **XXXIV** seguida de protección BOC del grupo amino puede proporcionar el intermedio *p*-fluoronitroarilo o *p*-fluoronitroheteroarilo **XXXVIII**. El grupo ariloxi o heteroariloxi puede instalarse en condiciones básicas para generar el intermedio **XXXIX** sin racemización del estereocentro. La desprotección en condiciones ácidas proporciona el intermedio **XL**. La ciclación de **XL** o **XXXIX** en condiciones reductoras puede realizarse en una diversidad de formas, tal como tratamiento con cloruro de estaño (II), o a través de hidrogenación catalizada por platino o paladio. La protección opcional del grupo amino como un derivado BOC puede realizarse *in situ* por reacción con  $\text{BOC}_2\text{O}$  después de la ciclación de **XL**, para proporcionar **XLI**. La ciclación también puede realizarse sin protección del grupo amino, para generar directamente **XLII**. Si se emplea un grupo BOC, la

10

15

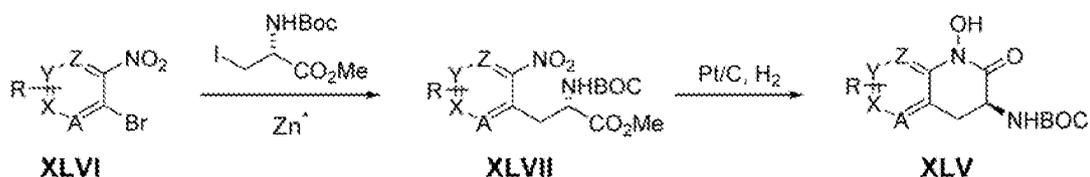
desprotección mediada por ácido de **XLI** genera el compuesto **XLII**.

Esquema 11



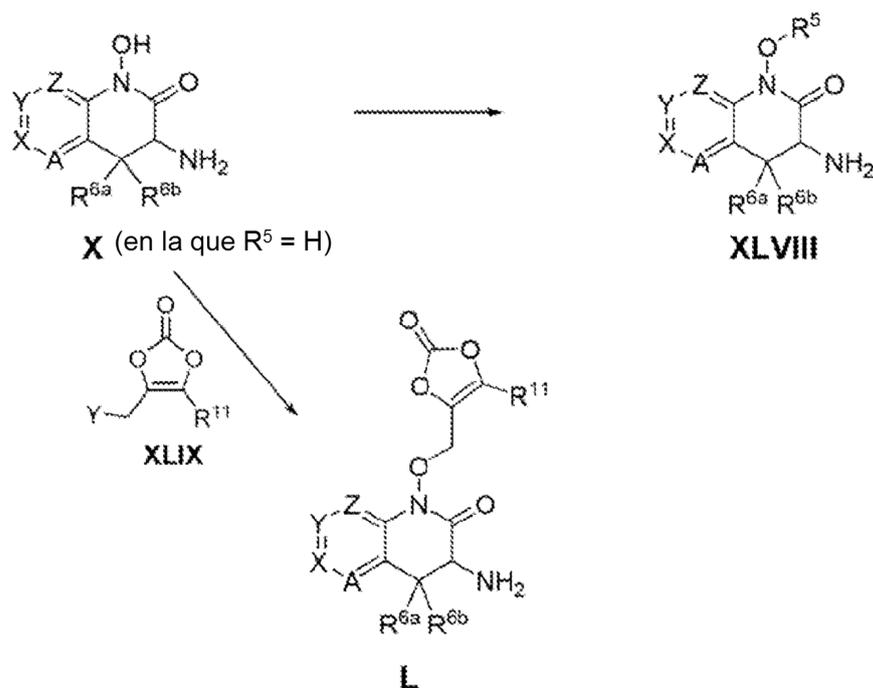
En algunos casos, la ciclación reductora de un éster activado, tal como un trifluoroetil éster, proporciona un mejor acceso a derivados de ácido hidroxámico cíclicos (**XLV**). Con respecto al Esquema 11, la desprotección promovida por ácido de **XXIII** proporciona el α-aminoácido **XXI**, que puede convertirse en el carbamato **XLIII**. El tratamiento posterior de **XLIII** con 2,2,2-trifluoroetanol, usando un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, en DMF puede proporcionar el 2,2,2-trifluoroetil éster correspondiente **XLIV**, que puede someterse a ciclación reductora para producir el derivado de ácido hidroxámico **XLV**. Como alternativa, puede formarse 2,2,2-trifluoroetil éster **XLIV** por reacción del intermedio **XLIII** con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en presencia de una base tal como trietilamina.

Esquema 12



El resto aminoacídico también puede instalarse usando un reactivo de cinc derivado de serina, como se muestra en el Esquema 12. Este procedimiento implica la modificación de un protocolo publicado para acoplamiento  $sp^2-sp^3$  de este tipo (véase E. Moreno y col., Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3639-3647). Por lo tanto, los o-bromonitroheteroarilos o o-bromonitroheteroarilos **XLVI** pueden convertirse en los aminoésteres BOC-prottegidos correspondientes **XLVII**. Los intermedios **XLVII** pueden someterse a condiciones reductoras, tal como hidrogenación catalítica usando Pt/C en piridina, para proporcionar derivados de ácido hidroxámico cíclicos **XLV**.

Esquema 13



El compuesto de Fórmula **X**, en la que  $R^5$  es H puede convertirse en un profármaco de carbamato (**XLVIII**, en el que  $R^5$  es  $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ ) por reacción con el cloruro de carbamoilo apropiado en presencia de una base tal como piridina. Puede ser ventajoso proteger temporalmente el grupo amina primaria libre anterior a esta transformación.

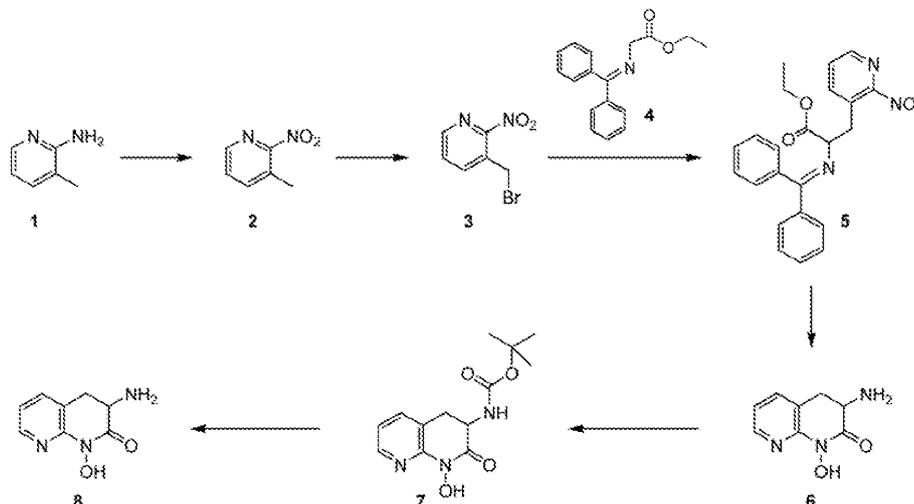
- 5 De forma análoga, el uso de un cloruro de acilo [ $ClC(=O)R^9$ ] o anhídrido de acilo  $\{(R^9C(=O))_2O\}$  proporciona el profármaco de éster correspondiente [**XLVIII**, en el que  $R^5$  es  $C(=O)R^9$ ], mientras que puede usarse un reactante de cloroformiato [ $ClC(=O)OR^9$ ] para preparar el profármaco de carbonato [**XLVIII**, en el que  $R^5$  es  $C(=O)OR^9$ ]. Los profármacos de fórmula **L**, en la que  $R^{11}$  es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a través de la alquilación del compuesto de Fórmula **X** o Fórmula **XA** con un derivado **XLIX** ( $Y = MsO, Cl, Br$ ) en presencia de una base tal como carbonato potásico.
- 10

#### Procedimientos Experimentales y Ejemplos de Trabajo

Los siguientes ilustran la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, en solitario o junto con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

- 15 Los experimentos se realizan generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se usaron generalmente disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando fue apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Se indican los datos de espectrometría de masas a partir de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (IQPA), o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) en referencia a picos residuales de los disolventes deuterados empleados.
- 20

- Para la síntesis de los procedimientos de referencia en otros Ejemplos, las condiciones de reacción (duración de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolvente usadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar  $F_r$  o tiempos de retención apropiados.
- 25

**Ejemplo 1; Síntesis de sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (8)**

5 **3-Metil-2-nitropiridina (2)** A una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (120 g, 1,1 mol) en ácido sulfúrico fumante (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-metilpiridin-2-amina (**1**) (16 g, 0,15 mol) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml), manteniendo al mismo tiempo la temperatura de reacción a 0 °C. Después de agitar durante 3 h a 10-25 °C, la mezcla de reacción se llevó a pH = 11-12 añadiendo una solución acuosa al 40 % de NaOH a 0-5 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto deseado (18,2 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 **3-(Bromometil)-2-nitropiridina (3)** Una solución de 3-metil-2-nitropiridina (**2**) (12,4 g, 90,0 mmol), NBS (16,0 g, 90,4 mmol) y AIBN (0,5 g, 3,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por TLC (Eluyente: 20:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumida. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un residuo (12,6 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 **2-(Difenilmetilenoamino)-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (5)** Se añadió NaH (0,9 g, dispersión al 65 % en aceite mineral, 22 mmol) a DMF (100 ml) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió N-(difenilmetileno)glicinato de etilo (**4**) (5,5 g, 20,6 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 3-(bromometil)-2-nitropiridina (**3**) (4,0 g, 18,5 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, el análisis por TLC (Eluyente: 3:1 de éter de petróleo/EtOAc) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 3:1 de éter de petróleo/EtOAc), dando el producto (4,2 g, 58 %); CLEM *m/z* 404,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,39 (dd, J = 13,4, 9,2 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 6,68 (d a, J = 6,6 Hz, 2H), 7,31-7,43 (m, 6H), 7,46 (dd, J = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,88 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H).

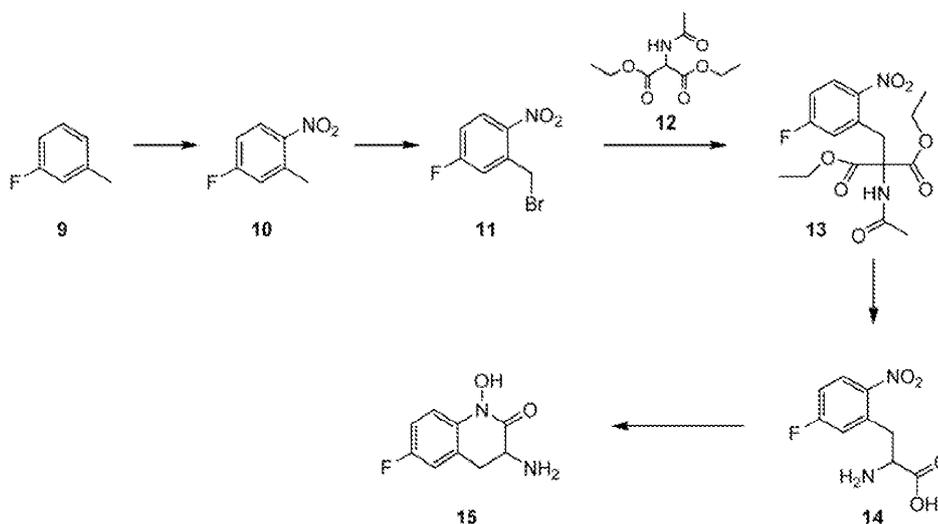
20 **3-Amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (6)** A una solución de 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (**5**) (1,8 g, 4,4 mmol) en EtOH anhidro (20 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,0 g, 9,6 mmol) a TA. Después de agitar durante 1 h, el análisis por TLC (Eluyente: 1:1 de éter de petróleo/EtOAc) mostró el consumo completo del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml), dando el producto en bruto (2,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 **(1-Hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (7)** A una suspensión de 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**6**) (2,5 g, ≤4,4 mmol) en EtOH anhidro (100 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub> (5 ml) a TA. Después de 10 min, se añadió BOC<sub>2</sub>O (3,0 g, 13,8 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por TLC preparativa, dando el producto (0,20 g, 5 %).

40 **Sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (8)** Una solución de (1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**7**) (0,20 g, 0,72 mmol) y TFA (0,6 ml) en DCM (4 ml) se agitó a 0-5 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O, dando el compuesto **8** (120 mg, 68 %) en forma de un sólido. CLEM *m/z* 180,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,07 (dd, J = 15, 14,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 15,1, 6,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,32 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (s a, 3H), 10,60 (s a, 1H); pureza HPLC: 99,02 %.

Columna: Waters XTerra, 5  $\mu$ m; Fase móvil: hexano al 70 % (NEt<sub>3</sub> al 0,5 %) en EtOH.

**Ejemplo 2; Síntesis de sal clorhidrato de 3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (15)**



5 **4-Fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (10)** A una solución agitada de ácido nítrico acuoso (90 %, 100 ml) se le añadió gota a gota 1-fluoro-3-metilbenceno (**9**) (30 g, 273 mmol) a 0-5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y después se vertió en hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0,5 % al 3,3 % en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo (16 g, 38 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,64 (s, 3H), 7,01-7,06 (m, 2H), 8,07 (m, 1H),

10

15 **2-(Bromometil)-4-fluoro-1-nitrobenceno (11)** A una solución agitada de 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (**10**) (16 g, 103 mmol) en CCl<sub>4</sub> (180 ml) se le añadieron NBS (22 g, 123 mmol) y AIBN (2 g, 12 mmol) a TA. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 1 % al 20 % en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de un aceite de color verde (12 g, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,83 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H).

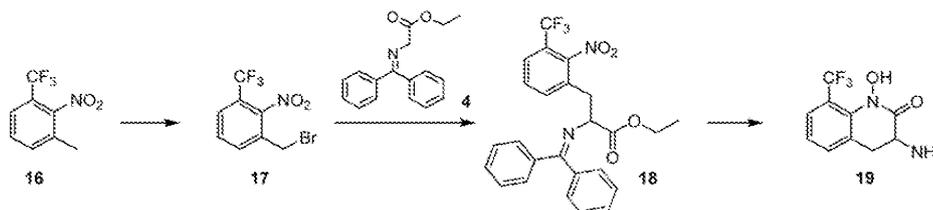
20 **Acetamido(5-fluoro-2-nitrobenzil)malonato de dietilo (13)** A una solución agitada de NaOEt (3,5 g, 51,0 mmol) en EtOH (120 ml) se le añadió acetamidomalonato de dietilo (**12**) (11 g, 51 mmol) a 70 °C. Después de 0,5 horas, se añadió 2-(bromometil)-4-fluoro-1-nitrobenceno (**11**) (10 g, 43 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió añadiendo agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 2 % al 33 % en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,99 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,18-4,32 (m, 4H), 6,51 (s a, 1H), 6,99 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 9,0, 5,2 Hz, 1H).

25

30 **Sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)propanoico (14)** Una solución agitada de acetamido(5-fluoro-2-nitrobenzil)malonato de dietilo (**13**) (3,4 g, 9,2 mmol) en HCl acuoso (6 M, 50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2,15 (dd, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 7,5, 7,3 Hz, 1H), 6,04-6,10 (m, 2H), 6,97 (m, 1H).

35 **Sal clorhidrato de 3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (15)** Una suspensión agitada de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)propanoico (**14**) (1,50 g, 6,57 mmol), Pt/C (5 %, 0,2 g) y HCl concentrado (1,5 ml) en MeOH (200 ml) se hidrogenó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (30 psi (206,84 kPa)) a TA durante 3 h. Después de la filtración del catalizador, el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el producto en bruto. El sólido se recristalizó en MeOH (10 ml), obteniendo el producto en forma de un sólido de color blanco (700 mg, 58 %). CLEM *m/z* 197,2 (M+1), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3,17 (dd, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H); pureza HPLC: 96,67 %, Columna: Waters HILIC, 5  $\mu$ m, Gradiente: agua (TFA al 0,1 %) a MeCN al 60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %).

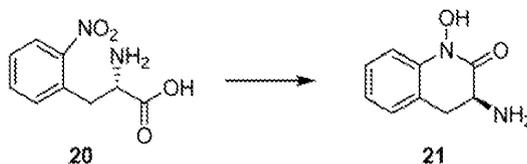
40

**Ejemplo 3: Síntesis de 3-amino-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (19)**

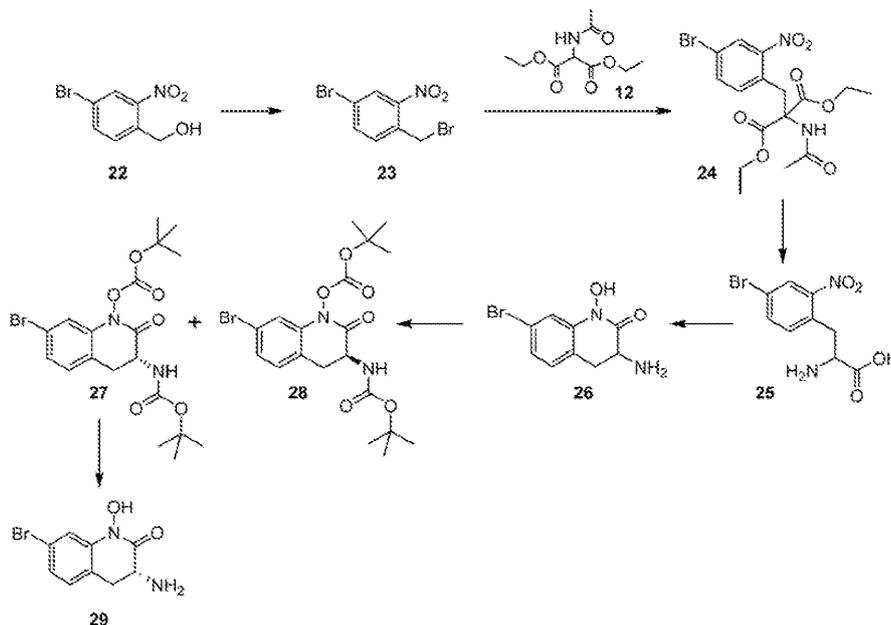
**1-(Bromometil)-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno (17)** Una mezcla de 1-metil-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno (**16**) (5,0 g, 24 mmol), NBS (4,3 g, 24 mmol) y AIBN (0,3 g, 1,9 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, dando el producto en bruto (8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,45 (s, 2H), 7,66 (dd,  $J = 8, 7,5$  Hz, 1H), 7,76 (d a,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,81 (d a,  $J = 8$  Hz, 1H).

**2-(Difenilmetilenoamino)-3-[2-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (18)** Se preparó 2-(difenilmetilenoamino)-3-[2-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (**18**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (**5**) en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-(bromometil)-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno (**17**) de la etapa anterior en lugar de 3-(bromometil)-2-nitropiridina (**3**) (Rendimiento: 3,2 g, 28 % durante 2 etapas).

**3-Amino-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (19)** Una solución de 2-(difenilmetilenoamino)-3-[2-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (**18**) (1,8 g, 3,8 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (1,8 g, 7 mmol) en EtOH anhidro (30 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml), dando un material en bruto, que se purificó por recristalización en EtOAc, proporcionando el producto en forma de un sólido (0,21 g, 23 %). CLEM  $m/z$  247,3 ( $M+1$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,98 (s a, 2H), 2,78 ( $J = 15, 14$  Hz, 1H), 3,00 (dd,  $J = 15,4, 5,4$  Hz, 1H), 3,59 (dd,  $J = 13,6, 5,6$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 7,8, 7,6$  Hz, 1H), 1,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 10,55 (s a, 1H); pureza HPLC: 97,52 %, Columna: Waters XTerra, 5  $\mu\text{m}$ ; Gradiente: MeCN del 0 % al 60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %).

**Ejemplo 4: Síntesis de (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (21)**

Se disolvió L-2-nitrofenilalanina (**20**) (419,6 mg, 2,0 mmol) en MeOH (23,8 ml) y agua (240  $\mu\text{l}$ ). Se añadió HCl concentrado (2-4 gotas) para facilitar la solubilidad. Se añadió Pt/C (42 mg) y la reacción se hidrogenó en un agitador Parr a 10 psi (68,95 kPa) durante 1 h, después de lo cual la reacción se filtró a través de Celite. El catalizador se lavó con una solución 1 N de  $\text{NH}_4\text{OH}$  en MeOH y después con MeOH. El filtrado se concentró, proporcionando un producto en bruto, que posteriormente se relleno en seco con una cantidad mínima de sílice, usando una solución de MeOH/DCM para disolver el material. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 0 % al 20 % (que contenía  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 1 %) en DCM) proporcionó el producto en forma de un sólido (207 mg, 58 %). IQPA  $m/z$  179,1 ( $M+1$ ), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,88 (dd,  $J = 14, 15$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J = 15,3, 6,2$  Hz, 1H), 3,67 (dd,  $J = 13,6, 6,1$  Hz, 1H), 7,06 (ddd,  $J = 7,2, 7,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,23 (d a,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H).

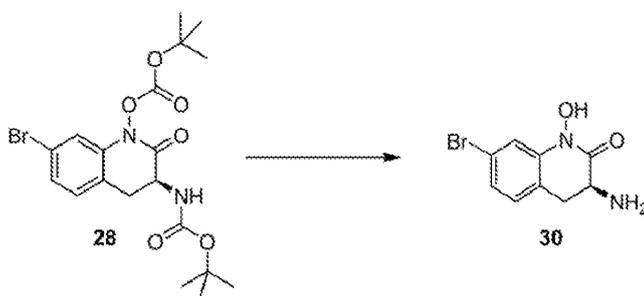
**Ejemplo 5: Síntesis de (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (29)**

- 4-**Bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (23)** A una solución agitada de (4-bromo-2-nitrofenil)metanol (**22**) (1,00 g, 4,31 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron NBS (1,6 g, 9,0 mmol) y trifetilfosfina (2,4 g, 9,2 mmol). Después de dos minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM, y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 20 % en heptano), proporcionando el producto (880 mg, 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,78 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H).
- 5 **Acetamido(4-bromo-2-nitrobencil)malonato de dietilo (24)** Se añadió NaOEt (95 %, 182 mg, 2,54 mmol) a una solución de acetamidomalonato de dietilo (**12**) (98 %, 563 mg, 2,54 mmol) en EtOH. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA y después se trató con una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (**23**) (500 mg, 1,7 mmol) en EtOH. Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (540 mg, 74 %). CLEM *m/z* 432,8 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,97 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H).
- 10 **Sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-bromo-2-nitrofenil)propanoico (25)** Una mezcla de acetamido(4-bromo-2-nitrobencil)malonato de dietilo (**24**) (5,5 g, 13 mmol) en HCl acuoso concentrado que contenía aproximadamente el 10 % de dioxano se agitó a la temperatura de reflujo hasta que se demostró que la reacción se había completado por CLEM. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida, y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O, dando el producto en forma de un sólido (2,8 g, 66 %). CLEM *m/z* 290,8 (M+1).
- 15 **3-Amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (26)** A una solución de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-bromo-2-nitrofenil)propanoico (**25**) (343 mg, 1,06 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (541 mg, 2,40 mmol), y la reacción se agitó a TA durante una noche. Después, se interrumpió con hidróxido de amonio acuoso (1,5 ml), y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purgó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto del título en forma de un polvo de color blanco (161 mg, 58 %). CLEM *m/z* 258,9 (M+1)
- 20 **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 2,71 (dd, J = 15,4, 12,9 Hz, 1H) 2,99 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,8, 6,0 Hz, 1H) 7,17-7,21 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H).
- 25 **{(3R)-7-Bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (27) y {(3S)-7-bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (28)** Se suspendió 3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin 2(1H)-ona (**26**) (130,3 mg, 0,51 mmol) en DCM (2,5 ml). Después de la adición de NaHCO<sub>3</sub> (94 mg, 1,12 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (215 mg, 0,99 mmol), la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando una mezcla racémica de los productos en forma de una espuma vítrea blanquecina (197 mg). IQPA *m/z* 402,5 [(M - *tert*-Bu)+1]. La separación de enantiómeros se realizó a través de cromatografía quiral (Columna: ChiralPAK AD-H, 250 x 10,0 mm, 5 μm; Caudal. 10 ml/min; Eluyente: 80:20 de CO<sub>2</sub>/propanol). Se obtuvo {(3R)-7-bromo-1-[(*tert*-
- 30
- 35

5 butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (**27**), que eluyó en primer lugar, en forma de una espuma vítrea de color blanco (58,8 mg, 25 %), y su enantiómero {(3*S*)-7-bromo-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (**28**) en forma de una espuma vítrea de color amarillo (67,6 mg, 29 %). Las configuraciones absolutas de estos dos compuestos se asignaron en base a la potencia relativa de los Ejemplos 5 y 6 derivados, de acuerdo con la actividad relativa de los Ejemplos 4 y 14, que se prepararon a partir de materiales de partida enantioméricamente puros.

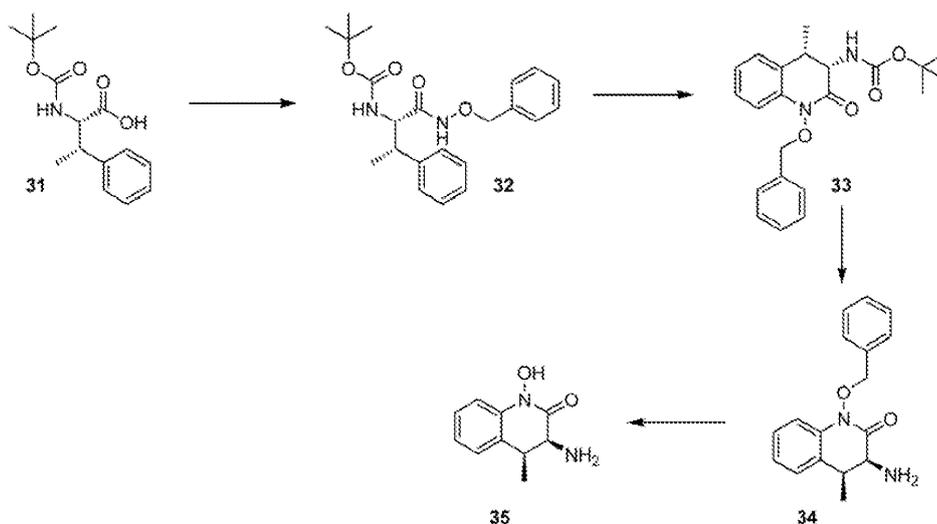
10 **(3*R*)-3-Amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona** (**29**) Se disolvió {(3*R*)-7-bromo-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (**27**) (57,5 mg, 0,13 mmol) en DCM (2,0 ml) en un vial cerrado herméticamente, se añadió TFA (0,141 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con MeOH, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 0 % al 20 % en DCM), dando el producto del título en forma de un polvo de color blanco (13,2 mg, 40 %). CLEM *m/z* 258,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,70 (dd, J = 15,5, 12,7 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 6: Síntesis de (3*S*)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (30)**



20 Siguiendo el procedimiento para la preparación de (3*R*)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (**29**) en el Ejemplo 5 pero usando {(3*S*)-7-bromo-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (**28**) como material de partida, el producto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (23 mg, 62 %). CLEM *m/z* 258,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,70 (dd a, J = 15,6, 12,7 Hz, 1H) 2,99 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 7: Síntesis de sal clorhidrato de (2*S*,3*S*)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (35)**



25 **(2*S*,3*S*)-1-(Benciloxiamino)-1-oxo-3-fenilbutano-2-ilcarbamato de *terc*-butilo** (**32**) Se combinaron ácido (2*S*,3*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilbutanoico (**31**) (1,0 g, 3,6 mmol) y *O*-Bencil hidroxilamina (0,69 mg, 4,3 mmol) en DCM (25 ml), y se añadieron NEt<sub>3</sub> (5 ml, 29 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 1,58 g, 3,6 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas a TA, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x 20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 30 % en hexano). El residuo se cristalizó por la trituración del aceite con Et<sub>2</sub>O, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 94 %). CLEM *m/z* 385,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (d a, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 3,36 (m, 1H), 4,12 (dd, J =

30

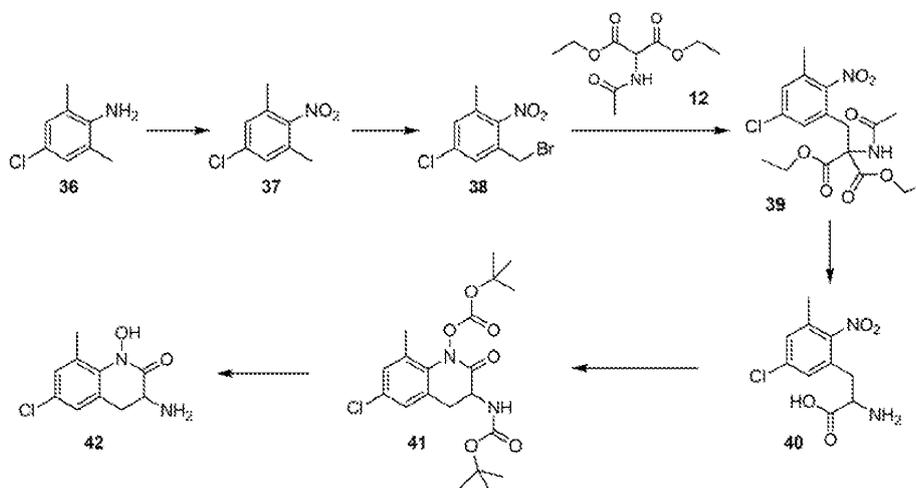
8,2, 8,2 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,95 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H).

**(3S,4S)-1-(Benciloxi]-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (33)** Se disolvió (2S,3S)-1-(benciloxiamino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**32**) (0,50 g, 1,3 mmol) en DCM (10 ml). En un matraz enfriado con hielo se añadió en una porción bis(trifluoroacetato) fenilyodo (III) (PIFA, 0,84 g, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 30 % en hexano), dando el producto en forma de un aceite de color amarillo que aún contenía impurezas (0,50 g). IQPA *m/z* 283,3 [(M-BOC)+1].

**(3S,4S)-3-Amino-1-(benciloxi)-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (34)** Se disolvió (3S,4S)-1-(benciloxi)-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**33**) de la etapa anterior (0,50 g, <1,3 mmol) en THF (10 ml), y se añadió gota a gota BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,235 ml, 1,87 mmol) a TA. La reacción se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se basificó usando una solución acuosa al 10 % de NaOH, y la fase orgánica se lavó con agua, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 30 % en hexano), dando el producto, que aún contenía impurezas (100 mg). CLEM *m/z* 283,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,12 (cd, J = 7,1, 5,5 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 6H), 7,53-7,56 (m, 2H).

**Sal clorhidrato de (3S,4S)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (35)** Se disolvió (3S,4S)-3-amino-1-(benciloxi)-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**34**) de la reacción anterior (100 mg, <0,35 mmol) en EtOH (4 ml) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (1 ml) y se trató con Pd(OH)<sub>2</sub> (10 mg, 0,35 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se filtró a través de una capa de Celite, que posteriormente se lavó con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un sólido, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: MeOH al 30 % en EtOAc), proporcionando la base libre del producto. F<sub>r</sub> = 0,3 (MeOH al 20 % en EtOAc). Se usó una solución 1 N de HCl en Et<sub>2</sub>O para fabricar la sal clorhidrato (15 mg, 6 % durante tres etapas). CLEM *m/z* 193,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,18 (m, 1H), 4,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,22-7,37 (m, 3H).

#### Ejemplo 8: Síntesis de 3-amino-6-cloro-1-hidroxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (42)



**5-Cloro-1,3-dimetil-2-nitrobenceno (37)** A una solución de 4-cloro-2,6-dimetilbenzenamina (**36**) (6,14 g, 39,5 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió mCPBA (44,2 g, 197 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se dejó enfriar a TA, se lavó con NaOH acuoso 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 50 % en heptano), proporcionando el producto (2,84 g, 39 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (m, 6H), 7,14 (m, 2H).

**1-(Bromometil)-5-cloro-3-metil-2-nitrobenceno (38)** Siguiendo el procedimiento para la preparación de 1-(bromometil)-2-nitro-3-(trifluorometil)benzenceno (**17**) en el Ejemplo 3, la reacción de 5-cloro-1,3-dimetil-2-nitrobenceno (**37**) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,36 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

**Acetamido(5-cloro-3-metil-2-nitrobenzil)malonato de dietilo (39)** Siguiendo el procedimiento para la preparación de acetamido(4-bromo-2-nitrobenzil)malonato de dietilo (**24**) en el Ejemplo 5, se convirtió 1-(bromometil)-5-cloro-3-

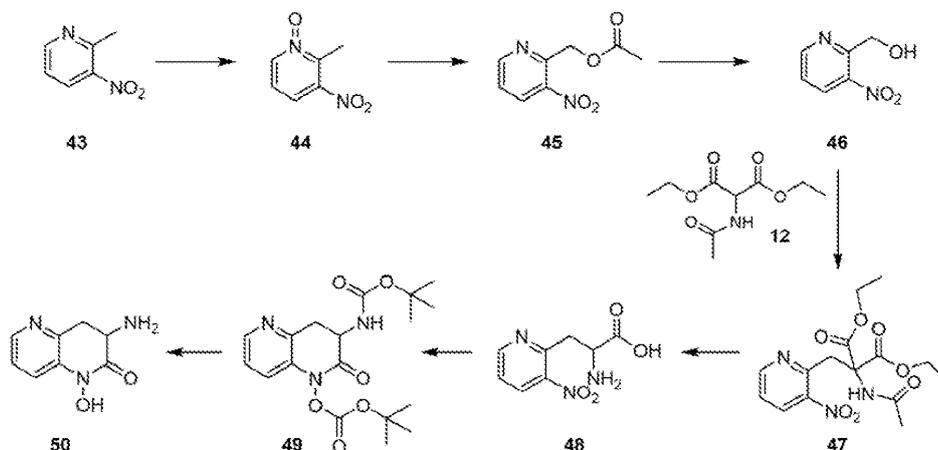
metil-2-nitrobenzoceno (**38**) en el producto del título, que se obtuvo en forma de un sólido (65 %). CLEM  $m/z$  401,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,15 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,90 (s, 3H), 2,24 (s a, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,10-4,17 (m, 4H), 7,05 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd aparente, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H).

5 **Sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-cloro-3-metil-2-nitrofenil)propanoico (40)** Siguiendo el procedimiento para la preparación de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-bromo-2-nitrofenil)propanoico (**25**) en el Ejemplo 5, se convirtió acetamido(5-cloro-3-metil-2-nitrobenzil)malonato de dietilo (**39**) en el producto del título, que se obtuvo en forma de un sólido (asumido cuantitativo); CLEM  $m/z$  259,0 (M+1).

10 **{1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]4-cloro-8-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (41)**  
A una solución de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-cloro-3-metil-2-nitrofenil)propanoico (**40**) (0,11 g, 0,42 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (0,20 g, 0,85 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 5 h y después se enfrió a TA. Se añadieron diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,25 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (0,19 g, 0,85 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 60 % en heptano), proporcionando el producto (40 mg, 22 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 **3-Amino-6-cloro-1-hidroxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (42)** A una solución de {1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (**41**) (40 mg, 0,094 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). Después, la reacción se dejó agitar a TA durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [NH<sub>4</sub>OH(1):MeOH(9):DCM (90)] del 0 % al 45 % en DCM), proporcionando el producto (5,8 mg, 27 %). CLEM  $m/z$  226,9 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2,46 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 13,9, 5,7 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H).

#### Ejemplo 9: Síntesis de sal diclorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50)



30 **1-Óxido de 2-metil-3-nitropiridina (44)** A una solución de 2-metil-3-nitropiridina (**43**) (0,86 g, 6,23 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió mCPBA (2,8 g, 12,5 mmol). Después, la reacción se dejó agitar a TA durante 6 h. Se añadió tiosulfato sódico (900 mg), y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 0 % al 20 % en DCM), proporcionando el producto (782 mg, 81 %). CLEM  $m/z$  155,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,73 (m, 3H), 7,30 (dd a, J = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 7,72 (dc, J = 8,4, 0,5 Hz, 1H), 8,48 (dc, J = 6,6, 0,6 Hz, 1H).

35 **Acetato de (3-Nitropiridin-2-il)metilo (45)** A una solución de 1-óxido de 2-metil-3-nitropiridina (**44**) (0,78 g, 5,07 mmol) en ácido acético a 90 °C se le añadió anhídrido acético (0,72 ml, 7,61 mmol), y la reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y se adsorbió sobre sílice. Después, el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc en heptano), proporcionando el producto (572 mg, 57 %). CLEM  $m/z$  196,9 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,20 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,49 (dd a, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H).

40 **(3-Nitropiridin-2-il)metanol (46)** A una solución de acetato de (3-nitropiridin-2-il)metilo (**45**) (5,72 g, 2,92 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (20 ml) se le añadió carbonato potásico (2,0 g, 14,6 mmol). Después, la reacción se dejó agitar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayor parte del MeOH, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida,

dando un aceite de color naranja. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. CLEM  $m/z$  155,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (s a, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,54 (ddt,  $J = 8,2, 4,1, 0,8$  Hz, 1H), 8,55 (dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz, 1H), 8,89 (dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz, 1H).

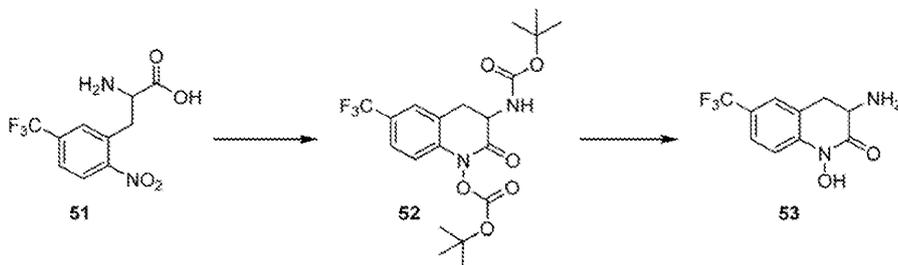
5 **Acetamido[(3-nitropiridin-2-il)metil]malonato de dietilo (47)** A una solución de (3-nitropiridin-2-il)metanol (46) (1,45 g, 9,41 mmol) en DCM (80 ml) y EtOH (80 ml) a 0 °C se le añadieron  $\text{NEt}_3$  (3,93 ml, 28,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (98 %, 0,829 ml, 10,3 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 50 minutos, después se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. En un matraz separado, una solución de acetamidomalonato de dietilo (12) (2,25 g, 10,3 mmol) en EtOH (50 ml) se trató con  $\text{NaOEt}$  (solución 3,08 M en EtOH, 4,58 ml, 14,1 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 5 min. El residuo de mesilato se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió a la solución del anión de acetamidomalonato de dietilo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar tanto EtOH como sea posible. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua; la fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 100 % en heptano), proporcionando el producto (2,24 g, 67 %). CLEM  $m/z$  354,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H), 1,93 (s, 3H), 4,22-4,30 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,2, 4,7$  Hz, 1H), 8,21 (dd,  $J = 8,2, 1,6$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 4,7, 1,6$  Hz, 1H).

10 **Sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(3-nitropiridin-2-il)propanoico (48)** Se sometió acetamido[(3-nitropiridin-2-il)metil]malonato de dietilo (47) a condiciones similares a las usadas para la preparación de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-bromo-2-nitrofenil)propanoico (25) en el Ejemplo 5, proporcionando el producto en forma de un sólido (94 %). CLEM  $m/z$  211,9 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,87 (dd, mitad del sistema ABX,  $J = 18,2, 7,0$  Hz, 1H), 3,94 (dd, mitad del sistema ABX,  $J = 18,2, 4,3$  Hz, 1H), 4,64 (dd,  $J = 6,9, 4,3$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,3, 4,8$  Hz, 1H), 8,55 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 1H), 8,84 (dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz, 1H).

25 **{1-[(*tert*-Butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (49)** A una solución de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(3-nitropiridin-2-il)propanoico (48) (0,11 g, 0,37 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadieron acetato sódico trihidrato (0,35 ml, 3,73 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (0,43 g, 1,86 mmol). Después, la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 6 h. A la reacción se le añadieron  $\text{NEt}_3$  (0,52 ml, 3,73 mmol) y  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0,16 g, 0,75 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 100 % en heptano), proporcionando el producto (78 mg, 55 %). CLEM  $m/z$  380,0 (M+1).

30 **Sal diclorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50)** A una solución de {1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (49) (41 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl concentrado (1 ml). La reacción se dejó en agitación a 40 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, dando el producto en forma de un sólido de color naranja (26 mg, 94 %). CLEM  $m/z$  180,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,41 (dd, mitad del sistema ABX,  $J = 15, 14$  Hz, 1H), 3,50 (dd, mitad del sistema ABX,  $J = 15,6, 6,9$  Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,1, 5,0$  Hz, 1H), 7,73 (d a,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J = 5,1, 1,2$  Hz, 1H), 8,86 (s a, 3H).

35 **Ejemplo 10: Síntesis de sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (53)**

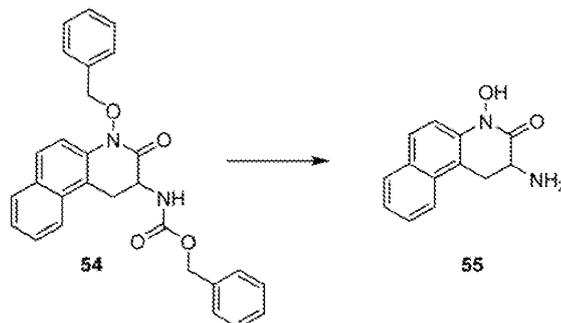


40 **{1-[(*tert*-Butoxicarbonil)oxi]2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (52)** A una solución enfriada con hielo de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]propanoico (51, preparado de manera similar a la sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)propanoico (14) en el Ejemplo 2, pero comenzando con 2-metil-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno) (178 mg, 0,566 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadieron acetato sódico trihidrato (0,778 g, 5,66 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (0,658 g, 2,8 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 4,5 h. Se añadieron  $\text{NEt}_3$  (0,789 ml, 5,66 mmol) y  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0,247 g, 1,13 mmol), y la reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto

(63 mg, 25 %). CLEM  $m/z$  446,9 (M+1).

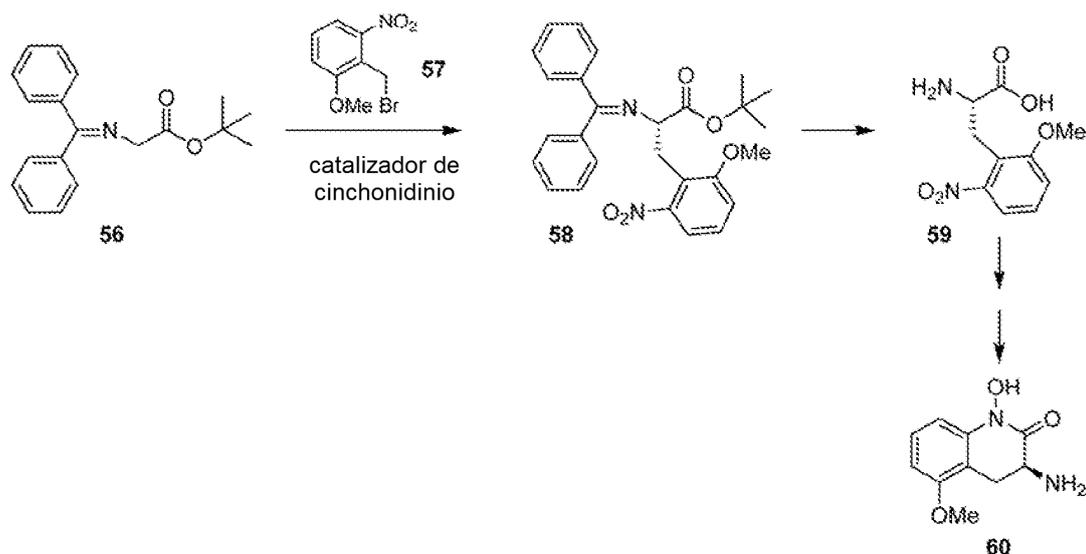
5 **Sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (53)** A una solución de {1-[*tert*-butoxicarboniloxi]-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (**52**) (63 mg, 0 14 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl concentrado (3 ml). La reacción se calentó a 40 °C hasta que se determinó completa a través de un análisis por CLEM. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (35 mg, 88 %). CLEM  $m/z$  246,9 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,17 (m, 1H), 3,35 (dd,  $J = 15,4, 6,3$  Hz, 1H), 4,50 (m, H), 7,44 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,72 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7 79 (s a, 1H) 8,71 (s a, 2H), 11,12 (s, 1H).

**Ejemplo 11: Síntesis de 2-amino-4-hidroxi-1,2-dihidrobenczo[f]quinolin-3(4H)-ona (55)**



10 Se disolvió [4-(benciloxi)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[f]quinolin-2-il]carbamato de bencilo (**54**, preparado a partir de ácido 2-amino-3-(1-naftil)propanoico de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (3*S*,4*S*)-1-(benciloxi)-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (**33**) en el Ejemplo 7) (35 mg, 0,077 mmol) en una solución de tricloruro de boro en DCM (1,0 M, 5,00 ml, 5,00 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de interrumpirse con MeOH (10 ml), la reacción se agitó durante 15 min, después se trató con gel de sílice impregnado con ácido *p*-toluenosulfónico (0,68 mEquiv./g, 2 g, 1,36 mmol). Después de 1,5 horas, la sílice se retiró por filtración y se aclaró con MeOH; después la sílice se suspendió con una solución 2 N de amoníaco en MeOH durante 20 minutos, y se filtró. Los sólidos se aclararon con MeOH y los filtrados combinados se concentraron al vacío, proporcionando un sólido, que se trituró con Et<sub>2</sub>O, proporcionando el producto en forma de un sólido (2 mg, 10 %). CLEM  $m/z$  229,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3,07 (dd,  $J = 15, 15$  Hz, 1H), 3,82 (dd,  $J = 16, 6,5$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 14, 6$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 7, 7$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J = 8, 8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

**Ejemplo 12: Síntesis de sal clorhidrato de (3*S*)-3-amino-1-hidroxi-5-metoxi-5-dihidroquinolin-2(1H)-ona (60)**



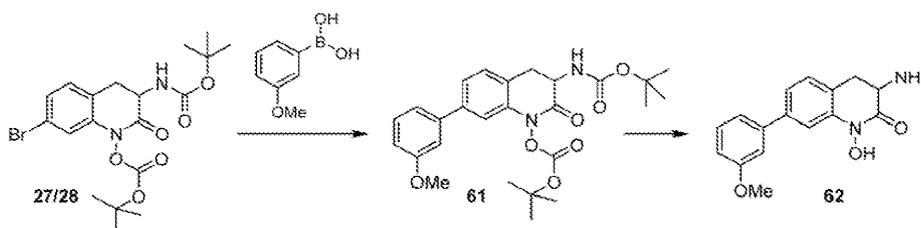
25 ***N*-(Difenilmetileno)-2-metoxi-6-nitro-L-fenilalaninato de *tert*-butilo (58)** A una solución de *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (**56**) (1,2 g, 4,2 mmol), 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitrobenceno (**57**) (0,86 g, 3,3 mmol) y bromuro de *O*-alil-*N*-(9-antracenilmetil)cinchonidinio (0,21 g, 0,33 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a -30 °C, se le añadió CsOH (0,84 g, 5,0 mmol). (Véase E. J. Corey y col., Journal of the American Chemical Society 1997, 119, 12414-12415). La reacción se agitó a -30 °C durante una noche. La mezcla se calentó a 0 °C, se inactivó

con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se diluyó con DCM (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 20 % en heptano), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,32 g, 87 %).  
 5 IQPA *m/z* 461,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (s, 9H), 3,49 (dd, J = 13,5, 4,3 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 13,6, 9,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 9,6, 4,3 Hz, 1H), 6,64 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 8H), 7,51-7,54 (m, 2H).

**Sal clorhidrato de 2-metoxi-6-nitro-L-fenilalanina (59)** Se recogió *N*-(difenilmetileno)-2-metoxi-6-nitro-L-fenilalaninato de *tert*-butilo (**58**) (1,28 g, 2,78 mmol) en THF (8 ml) y agua (8 ml), y se trató con una solución acuosa concentrada de HCl (8 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), y la fase orgánica se extrajo con agua (3 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino (750 mg, 97 %). CLEM *m/z* 241,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (dd, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 13,4, 9,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (m a, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 8,56 (s a, 3H), 13,6 (s muy a, 1H); e.e. al 94,8 %.

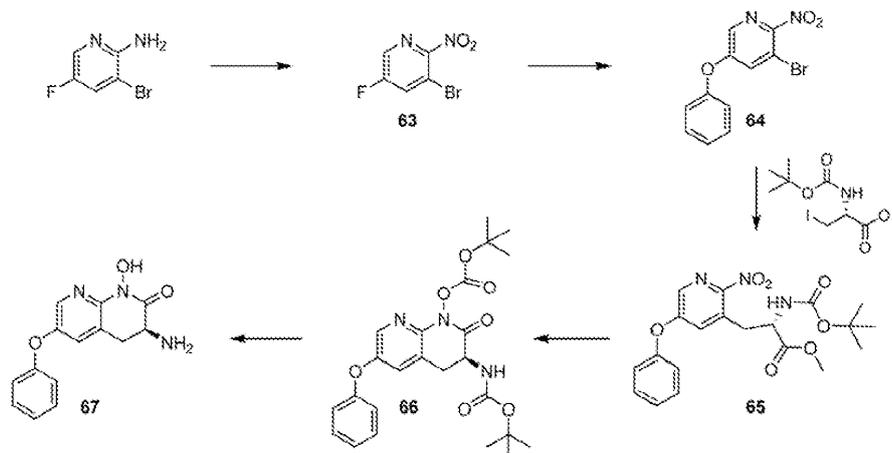
**Sal clorhidrato de (3*S*)-3-amino-1-hidroxi-5-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (60)** Se convirtió sal clorhidrato de 2-metoxi-6-nitro-L-fenilalanina (**59**) en el producto del título siguiendo el procedimiento general expuesto para la síntesis de sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (**53**) en el Ejemplo 10. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (119 mg, 87 %) CLEM *m/z* 209,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,72 (dd, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,34 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,66 (s a, 3H), 10,83 (s a, 1H).

**Ejemplo 13: Síntesis de sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (62)**



**1-[(*tert*-Butoxicarbonil)oxi]-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (61)**  
 Un vial sellable se cargó con {7-bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo racémico (**27** y **28**, del Ejemplo 5) (0,10 g, 0,22 mmol), bifeníl-2-il(di-*tert*-butil)fosfina (1,20 mg, 0,004 mmol), Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> (0,4 mg, 0,002 mmol), KF (38 mg, 0,66 mmol) y ácido (3-metoxifenil)borónico (50 mg, 0,33 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió THF (3 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 60 % en heptano), dando el producto en forma de una goma (39 mg, 37 %). CLEM *m/z* 485,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 1,57 (s a, 9H), 3,01 (m a, 1H), 3,51 (m a, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,58 (m a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 6,93 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,14 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H).

**Sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (62)** La reacción de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilcarbamato de *tert*-butil (**61**) en las condiciones descritas para la desprotección de {1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (**49**) en el Ejemplo 9 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (96 %). CLEM *m/z* 285,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,13 (dd, J = 14,9, 14,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 15,0, 6,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 6,98 (dd a, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,20 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,50 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (s a, 3H), 10,97 (s, 1H).

**Ejemplo 66: Síntesis de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (67)**

5 **3-Bromo-5-fluoro-2-nitropiridina (63)** Un matraz se cargó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml), se añadió K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (28,3 g, 105 mmol) a TA y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción viscosa resultante se enfrió a 0 °C y después se añadió una porción 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (5 g, 30 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró, y se observó una exotermia seguido de desprendimiento de gas SO<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se convirtió en una solución de color amarillo, que se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua, se añadió EtOAc (100 ml) y la capa de agua se hizo básica usando una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH. La fase orgánica se separó, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 10 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 40 %). CGEM *m/z* 220 (M<sup>+</sup>).

15 **3-Bromo-2-nitro-5-fenoxipiridina (64)** A una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-nitropiridina (63) (1,0 g, 4,5 mmol) en MeCN (80 ml) se le añadieron fenol (478 mg, 5,08 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 5,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 10 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite (1,3 g, 98 %). CGEM *m/z* 294 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10-7,14 (m, 2H), 7,33 (t a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

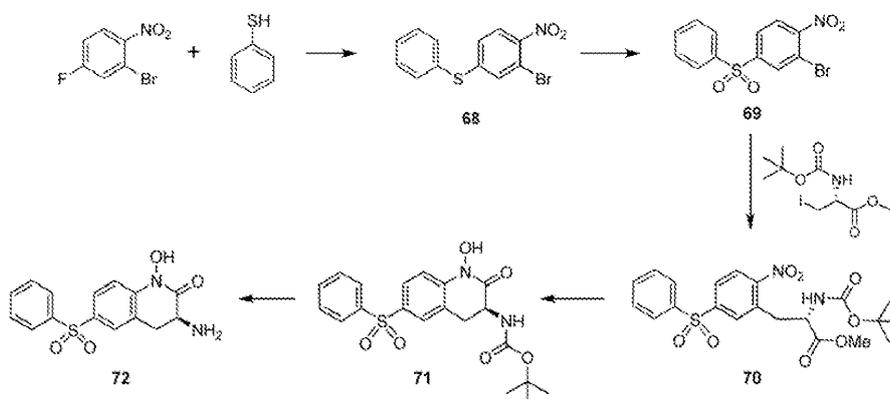
20 **N-(*tert*-butoxycarbonil)-3-(2-nitro-5-fenoxipiridin-3-il)-L-alaninato de metilo (65)** Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,348 ml, 2,74 mmol) a una suspensión en agitación de polvo de cinc (989 mg, 13,7 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La agitación se detuvo, y los sólidos se dejaron en reposo durante 10 min, momento en el que el sobrenadante se retiró mediante una jeringa. El cinc activado se lavó con DMF y el disolvente se retiró de nuevo con una jeringa; después el cinc se secó al vacío usando una pistola térmica. Al cinc activado seco se le añadió una solución de N-(*tert*-butoxycarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (preparada de acuerdo con S. van Zutphen y col., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2857-2859) (1,81 g, 5,49 mmol) en DMF (1,0 M), y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a TA. La solución de cincato se transfirió mediante una jeringa en un matraz seco en una atmósfera de nitrógeno. A ésta se le añadieron secuencialmente 3-bromo-2-nitro-fenoxipiridina (64) (1,35 g, 4,58 mmol), acetato de paladio (II) (51,4 mg, 0,229 mmol) y después X-Phos (diciclohexil(2',4',5'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina, 218 mg, 0,458 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se eluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml), se lavó con agua (5 x 20 ml), se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: EtOAc al 10 % en heptano, después al 15 %, después al 20 %) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo (297 mg, rendimiento del 16 %). CLEM *m/z* 418,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s a, 9H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,5 (m, 1H, asumido; oscurecido por Et<sub>2</sub>O residual), 3,74 (s, 3H), 4,62-4,68 (m, 1H), 5,19 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,47 (dd a, J = 8, 8 Hz, 2H), 8,15 (s a, 1H).

35 **{(3S)-1-[(*tert*-Butoxycarbonil)oxi]-2-oxo-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (66)** Se disolvió N-(*tert*-butoxycarbonil)-3-(2-nitro-5-fenoxipiridin-3-il)-L-alaninato de metilo (65) (217 mg, 0,52 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml), y la solución resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua. A ésta se le añadieron cloruro de estaño (II) dihidrato (704 mg, 3,12 mmol) y acetato sódico trihidrato (778 mg, 5,72 mmol), y la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min y después a TA durante 2 h. En ese momento, se añadieron NEt<sub>3</sub> (0,725 ml, 5,20 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (227 mg, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío, y el semi-sólido restante se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). Los filtrados de EtOAc combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 ml), se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (Eluyente: 1:1 de EtOAc/heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite (240 mg, 98 %). CLEM *m/z* 472,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s a, 9H), 1,57 (s, 9H), 2,84-2,98 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H),

4,50-4,61 (m, 1H), 5,58-5,64 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,39 (dd a, J = 8, 8 Hz, 2H), 8,08 (s a, 1H).

5 **(3S)-3-Amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (67)** Se trató {(3S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (**66**) (240 mg, 0,509 mmol) con una solución de HCl en Et<sub>2</sub>O (2 M, 2 ml) y se dejó en agitación a TA durante 66 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una solución de 1:4 de (1:9 de NH<sub>4</sub>OH:CH<sub>2</sub>OH):diclorometano (0,5 ml). Esta solución se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 1:4 de (1:9 de NH<sub>4</sub>OH:CH<sub>3</sub>OH):diclorometano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 61 %). CLEM *m/z* 272,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,98 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 15,3, 6,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,8, 6,1 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,17 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 8,00 (d a, J = 2 Hz, 1H).

**Ejemplo 67: Síntesis de sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(fenilsulfonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (72)**



15 **2-Bromo-1-nitro-4-(feniltio)benzene (68)** Una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzene (4,3 g, 20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,39 g, 39,0 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 80 °C. A la mezcla se le añadió benzenotiol (2,15 g, 19,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo (6 g, 99 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **2-Bromo-1-nitro-4-(fenilsulfonil)benzene (69)** Una mezcla de 2-bromo-1-nitro-4-(feniltio)benzene (**68**) (5,8 g, 18,7 mmol) y mCPBA (11,3 g, 56,1 mmol) en DCM (120 ml) se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyente: 10:1 de éter de petróleo/EtOAc), dando un material que después se cristalizó en EtOH (100 ml). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 30 %). CLEM *m/z* 340,9, 342,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,82 (m, 2H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94-8,03 (m, 3H), 8,31 (s, 1H).

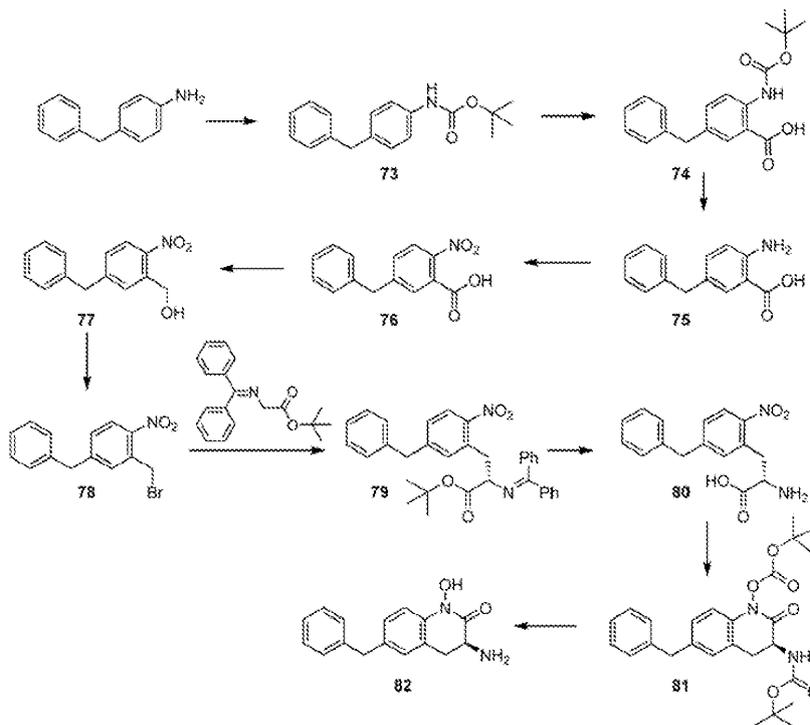
**N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-nitro-5-(fenilsulfonil)-L-fenilalaninato de metilo (70)** El compuesto **70** se preparó a partir de 2-bromo-1-nitro-4-(fenilsulfonil)benzene (**69**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(2-nitro-5-fenoxipiridin-3-il)-L-alaninato de metilo (**65**) en el Ejemplo 66. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (250 mg, 37 %). CLEM *m/z* 463,1 (M-1).

35 **[(3S)-1-hidroxi-2-oxo-6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (71)** Se añadió formiato de amonio (84,8 mg, 1,34 mmol) a una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-nitro-5-(fenilsulfonil)-L-fenilalaninato de metilo (**70**) (125 mg, 0,269 mmol) en piridina (2,7 ml) seguido de platino sobre carbono (5 %, 4 mg). La suspensión de color negro se agitó a 60 °C durante 18 h, después se dejó enfriar a TA y se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc® (Pall Life Sciences). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 60 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 55 %). CLEM *m/z* 417,0 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 2,94 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,37-3,45 (m, 1 H), 4,45-4,53 (m, 1H), 5,38 (d a, J = 6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,90-7,95 (m, 3H), 8,5-8,9 (s muy a, 1H).

45 **Sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenilsulfonil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (72)** El compuesto **72** se preparó a partir de [(3S)-1-hidroxi-2-oxo-6-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**71**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-

2(1H)-ona (67) en el Ejemplo 66, excepto que el producto neutro (15 mg, 34 %) se convirtió en su sal clorhidrato por la disolución en DCM y tratamiento con HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O seguido de retirada del disolvente al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Los datos de caracterización se obtuvieron en la forma neutra del producto. CLEM *m/z* 318,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,81-2,94 (m, 1 H), 3,01-3,13 (m, 1H), 3,65-3,79 (s a, 1H), 4,3-5,1 (s muy a, 3H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,91 (d a, J = 7,3 Hz, 2H).

**Ejemplo 68: Síntesis de sal del ácido trifluoroacético (3S)-3-amino-6-bencil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (82)**



10 **(4-Bencilfenil)carbamato de *terc*-butilo (73)** A una solución de 4-bencilanilina (12,5 g, 68,2 mmol) en una solución 1:1 de diclorometano y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado se le añadió (BOC)<sub>2</sub>O (16,5 g, 75 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido (14,8 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (s, 9H), 3,93 (s, 2H), 6,41 (s a, 1H), 7,10-7,29 (m, 9H).

15 **Ácido 5-bencil-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]benzoico (74)** Se añadió gota a gota *terc*-butil litio (solución 1,7 M en pentano, 55,3 ml, 94,0 mmol) a una solución a -78 °C de (4-bencilfenil)carbamato de *terc*-butilo (73) (8,33 g, 29,4 mmol) en THF anhidro. La mezcla resultante se dejó calentar a -50 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo picado finamente (300 g); la agitación continuó y la reacción se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y con HCl acuoso (1 N, 3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido (9 g, 90 %) Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM *m/z* 326,2 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 3,93 (s, 2H), 7,10-7,29 (m, 9H).

25 **Ácido 2-amino-5-bencilbenzoico (75)** Se disolvió ácido 5-bencil-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]benzoico (74) (9 g, 30 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA y diclorometano a 0 °C y se agitó a TA durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida, se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano), proporcionando el producto neutro en forma de un sólido (331 mg, 5 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,31 (dd, J = 7,6, 76 Hz, 2H), 7,81 (s a, 1H).

35 **Ácido 5-bencil-2-nitrobenzoico (76)** A una solución de perborato sódico (1,170 g, 7,52 mmol) calentada en ácido acético a 85 °C se le añadió ácido 2-amino-5-bencilbenzoico (75) (342 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo hasta que los datos de CLEM indicaron que la reacción está completa. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 100 % en

heptano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido (177 mg, 46 %). CLEM  $m/z$  256,0 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,10 (s, 2H), 7,19 (d a,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,35 (dd a,  $J = 8, 7$  Hz, 2H), 7,45 (dd a,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

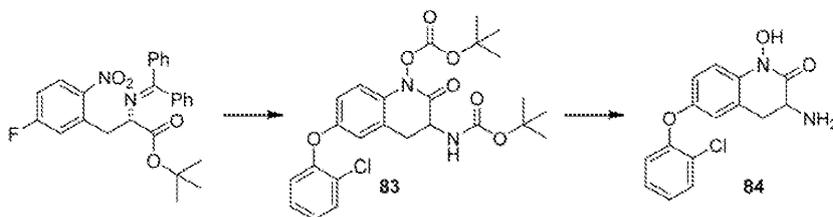
5 **(5-Bencil-2-nitrofenil)metanol (77)** A una solución de ácido 5-bencil-2-nitrobenzoico (**76**) (145 mg, 0,56 mmol) en THF se le añadió gota a gota un complejo de borano-THF (como una solución en THF, 4 equivalentes). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, después se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. Después de la adición de EtOAc, la mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido (105 mg, 77 %).  
10 CLEM  $m/z$  242,1 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,07 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

15 **4-Bencil-2-(bromometil)-1-nitrobenceno (78)** A una solución de (5-bencil-2-nitrofenil)metanol (**77**) (103 mg, 0,42 mmol) en diclorometano se le añadieron trifenilfosfina (224 mg, 0,85 mmol) y tetrabromuro de carbono (286 mg, 0,85 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. Después de la retirada de los productos volátiles al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 100 ml). Después de la concentración a presión reducida, la purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido (125 mg, 96 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,06 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 8,00 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

20 **3-Bencil-*N*-(difenilmetileno)-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (79)** Se mezclaron 4-bencil-2-(bromometil)-1-nitrobenceno (**78**) (130 mg, 0,42 mmol), *N*-(difenilmetileno)glicinato de *terc*-butilo (**56**) (85 mg, 0,28 mmol) y bromuro de *O*-alil-*N*-(9-antraceniometil)cinchonidinio (18,8 mg, 0,028 mmol) en un vial seco en diclorometano y se enfriaron a -30 °C. Se añadió hidróxido de cesio (71,4 mg, 0,42 mmol) después de que la temperatura de reacción en el vial alcanzase -30 °C. La reacción se dejó en agitación a -30 °C durante 18 h, momento en el que se concentró a presión reducida, se recogió en EtOAc. (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 100 ml) y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite (153 mg, 100 %). CLEM  $m/z$  521,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 3,35 (dd,  $J = 13,1, 9,6$  Hz, 1H), 3,72 (dd,  $J = 13,2, 3,8$  Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 4,33 (dd,  $J = 9,6, 3,7$  Hz, 1H), 6,55 (m a, 2H), 6,97-7,00 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,60 (d a,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).  
25  
30

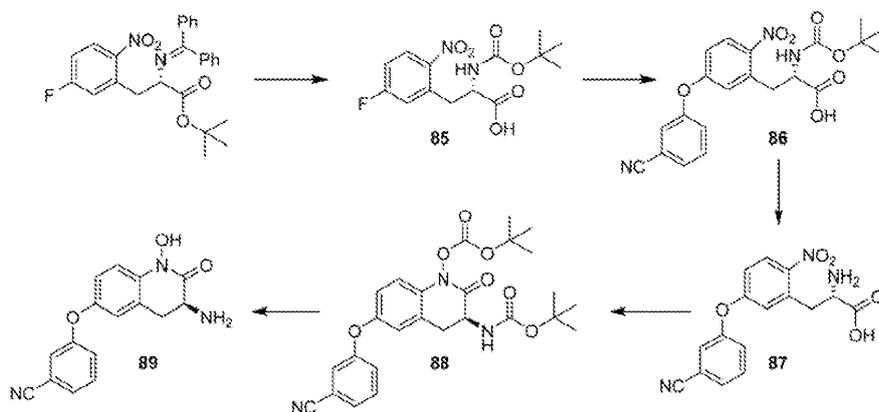
35 **{(3S)-6-Bencil-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (81)** A una solución de 3-bencil-*N*-(difenilmetileno)-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (**79**) (150 mg, 0,288 mmol) en diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético en un volumen igual a 0 °C, y la reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida, y el residuo se recogió en agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida, proporcionando 3-bencil-6-nitro-*L*-fenilalanina (**80**) en forma de un sólido (70,2 mg, 59 %). CLEM  $m/z$  301,0 (M+1). Este producto en bruto (70,2 mg, 0,234 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de THF y MeOH, se trató con acetato sódico (325 mg, 2,34 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (269 mg, 1,17 mmol) y se agitó durante 4 h a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmol) y (BOC) $_2$ O (132 mg, 0,585 mmol), y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con agua (3 x 100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) produjo el producto en forma de un sólido (40 mg, 36 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s a, 9H), 1,56 (s a, 9H), 2,86-3,00 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,9-7,1 (s muy a, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d a,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,31 (dd,  $J = 7,8, 7,3$  Hz, 2H).  
40  
45

50 **Sal del ácido trifluoroacético (3S)-3-amino-8-bencil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinalin-2(1*H*)-ona (82)** Se disolvió {(3S)-6-bencil-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (**81**) (40 mg, 0,085 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético y se agitó a TA durante 18 h. La retirada de disolventes a presión reducida proporcionó el producto en forma de un sólido (19 mg, 58 %). CLEM  $m/z$  269,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,12 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,6, 14,4$  Hz, 1H), 3,20 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,8, 8,5$  Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,29 (dd,  $J = 14,5, 6,5$  Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,15-7,28 (m, 6H), 7,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

**Ejemplo 69: Síntesis de sal clorhidrato de 3-amino-6-(2-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (84)****{1-[(*tert*-Butoxicarbonil)oxi]-6-(2-clorofenoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (83)}**

Una mezcla de *N*-(difenilmetileno)-3-fluoro-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (que puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 12) (148 mg, 0,33 mmol), 2-clorofenol (51 mg, 0,40 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 0,50 mmol) en MeCN anhidro (5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y la fase acuosa separada se lavó con EtOAc (20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 3-(2-clorofenoxi)-*N*-(difenilmetileno)-6-nitrofenilalaninato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo (180 mg). Este residuo se disolvió en una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 ml), y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, produciendo 3-(2-clorofenoxi)-6-nitrofenilalanina (79 mg) en forma de un sólido. Este producto se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. El producto se obtuvo en forma de una goma (51 mg, 48 %). CLEM *m/z* 505,6 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,56 (s, 9H), 2,94 (dd a, J = 14, 14 Hz, 1H), 3,37 (d muy a, J = 15 Hz, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 5,60 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,9-7,1 (s muy a, 1H), 7,01 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,26 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8 Hz, 1H).

**Sal clorhidrato de 3-amino-6-(2-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (84)** Se añadió {1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-6-(2-clorofenoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (83) a una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se lavó con Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó al vacío a 45 °C, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido (31 mg). Este producto se suspendió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó al vacío a 45 °C, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 46 %). CLEM *m/z* 305,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,10-3,25 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 70: Síntesis de sal clorhidrato de 3-[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi]benzonitrilo (89)**

***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-fluoro-6-nitro-*L*-fenilalanina (85)** Se añadió HCl concentrado (7,5 ml) a una solución de *N*-(difenilmetileno)-3-fluoro-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (8,1 g, 18,0 mmol) en MeCN (100 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío, proporcionando un sólido. El sólido se suspendió con EtOAc (200 ml), se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con EtOAc y Et<sub>2</sub>O, y se secó al vacío a 45 °C durante 70 h. El sólido de color blanco resultante se suspendió en agua (100 ml) y se añadieron trietilamina (10,1 ml, 72,0 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (4,81 g, 21,6 mmol) a TA. La mezcla de reacción se mantuvo a TA con agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con ácido cítrico acuoso al 10 % y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua (75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título

en forma de un sólido ceroso de color blanco (4,6 g, 77 % en dos etapas). CLEM  $m/z$  327,0 (M-1).

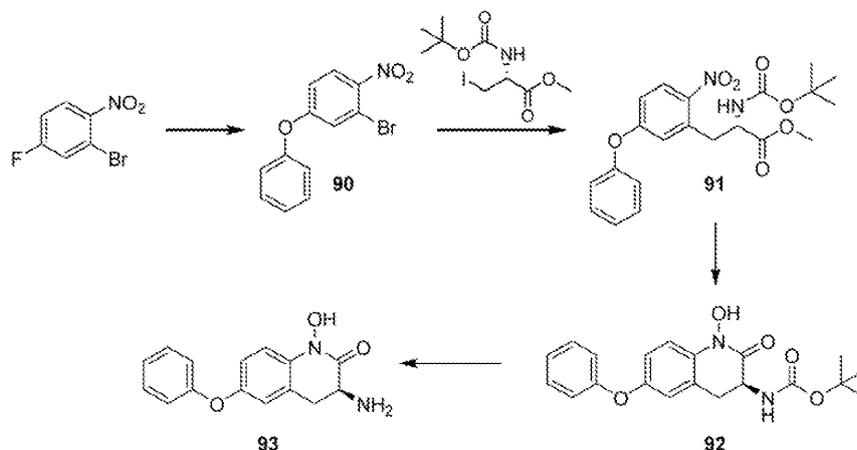
***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-(3-cianofenoxi)-6-nitro-L-fenilalanina (86)** Una mezcla de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoro-6-nitro-L-fenilalanina (**85**) (1,6 g, 4,8 mmol), 3-cianofenol (1,7 g, 14,5 mmol) y carbonato de cesio (4,7 g, 14,5 mmol) en MeCN anhidro se calentó a 75 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo resultante se suspendió en agua (40 ml) y se añadió HCl acuoso 1 N a 0 °C para ajustar el pH a ~4-5. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc) proporcionó un aceite de color pardo que se sometió de nuevo a cromatografía en columna (Gradiente: EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 79 %). CLEM  $m/z$  426,1 (M-1).

**3-(3-Cianofenoxi)-6-nitro-L-fenilalanina (87)** Se disolvió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-cianofenoxi)-6-nitro-L-fenilalanina (**86**) (1,6 g, 3,8 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 N, 70 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (200 ml) y se filtró. El sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a 50 °C al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 97 %). CLEM  $m/z$  328,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,41 (dd, J = 13,8, 7,5 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 13,8, 7,4 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H).

**[(3S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-8-(3-cianoofenoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (88)** Se añadió acetato sódico trihidrato (4,9 g, 38,3 mmol) a una solución a 0 °C de 3-(3-cianofenoxi)-6-nitro-L-fenilalanina (**87**) (1,3 g, 3,6 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (50 ml). La mezcla se agitó hasta que todas las sales se disolvieron, y se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (4,2 g, 18,1 mmol). La suspensión de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h. Se añadieron trietilamina (5,1 ml, 36,3 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (1,9 g, 8,7 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se suspendió en EtOAc. Los productos insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc, y las fracciones combinadas de EtOAc se lavaron con agua y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 50 % en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 61 %). CLEM  $m/z$  496,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,58 (s a, 9H), 2,98 (dd a, J = 14, 14 Hz, 1H), 3,41 (d muy a, J = 14 Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 5,59 (s a, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,97 (dd a, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,0-7,2 (s muy a, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 2H).

**Sal clorhidrato de 3-[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}benzonitrilo (89)** Se disolvió [(3S)-1-[(*tert*-butoxicarboniloxi)-6-[3-cianofenoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (**88**) en una solución de HCl en dioxano (4 N, 70 ml). Después de 41 h, la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 10 ml, y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con dioxano (3 x 10 ml) y Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml) y se secó al vacío a 45 °C durante 3 h. El sólido se lavó de nuevo con éter (3 x 10 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 2 h. El procedimiento de lavado (éter) y secado se repitió tres veces para retirar todo el dioxano residual, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (610 mg, 84 %); CLEM  $m/z$  296,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,18 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 14,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,54 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H).

#### 40 Ejemplo 71: Síntesis de sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (93)



**2-Bromo-1-nitro-4-fenoxibenceno (90)** Se añadió fenol (11,1 g, 118 mmol) a una suspensión de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46,2 g, 142 mmol) en MeCN (295 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 10 min, después se añadió 2-bromo-4-fluoronitrobenzono (26,0 g, 118 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 65 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró para retirar Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo resultante se

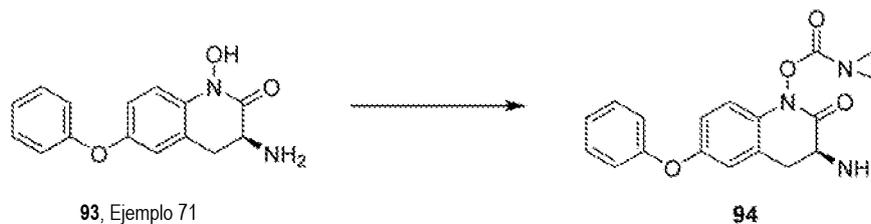
disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 250 ml), agua (2 x 250 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml). La fase orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (32,7 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

**N-(terc-Butoxicarbonil)-2-nitro-5-fenoxi-L-fenilalaninato de metilo (91)** Se añadió DMF recién destilado (45 ml) a polvo de Zn (20,0 g, 306 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió cloruro de trimetilsililo (8,0 ml, -0,2 equiv.) a TA y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 35 min. El sobrenadante de color naranja pálido resultante se retiró mediante una jeringa. El Zn activado se lavó con DMF (2 x 30 ml). Después de la retirada del DMF, el cinc activado se secó al vacío usando una pistola térmica. Se recristalizó recientemente *N*-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (37,0 g, 112 mmol) en éter de petróleo, se secó al vacío y se disolvió en DMF recién destilado (93 ml), y la solución se añadió al cinc activado a 0 °C. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min en un baño de agua a TA, momento en el que el análisis por TLC indicó la desaparición del yoduro de partida. El sobrenadante grisáceo se transfirió mediante una jeringa a un matraz seco en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y el metal de cinc restante se lavó con DMF (20 ml). En el matraz que contenía las fracciones combinadas de DMF se añadió secuencialmente una solución de 2-bromo-1-nitro-4-fenoxibenceno (**90**) (30,0 g, 102 mmol) en DMF (18 ml), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,1 g, 5,1 mmol), y después dicitclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (4,9 g, 10,2 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó a TA, y la solución se volvió de color rojo en 1 h. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (400 ml), y la suspensión resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 x 400 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml), y la fase acuosa separada se lavó con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 25 % en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (27,9 g, 66 %). CLEM *m/z* 415,1 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s, 9H), 3,21 (dd, J = 13, 9 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,65-4,72 (m, 1H), 5,17 (d a, J = 8 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

**[(3S)-1-Hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de terc-butilo (92)** En tres extractos iguales, se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-2-nitro-5-fenoxi-L-fenilalaninato de metilo (**91**) (9,33 g, 22,3 mmol) en piridina (250 ml) en un recipiente Parr y se añadió Pt/C (catalizador seco al 5 % p/p, 4,4 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H<sub>2</sub> (30 psi (206,84 kPa)) y se agitó durante 3 h. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron a través de Celite con un lavado de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 20 % al 50 % en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (19,2 g, 77 %). CLEM *m/z* 369,1 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,47 (s, 9H), 2,96-3,06 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H), 6,89-6,99 (m, 4H), 7,09 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H).

**Sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (93)** En dos extractos iguales, se añadió [(3S)-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de terc-butilo (**92**) (8,6 g, 23,2 mmol) a una solución a 0 °C de HCl en dioxano (4 N, 100 ml) con agitación. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1 h. Se añadió Et<sub>2</sub>O (800 ml), los extractos se combinaron, y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó con Et<sub>2</sub>O y el disolvente residual se retiró al vacío. El sólido de color rosa pálido resultante se suspendió en MeOH frío (100 ml) y se filtró, y el sólido resultante se lavó con Et<sub>2</sub>O. El sólido se secó al vacío a 45 °C durante 45 h, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,1 g, 92 %). CLEM *m/z* 271,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,16 (dd a, J = 14,8, 14,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 15,0, 6,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 4H), 7,13 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H).

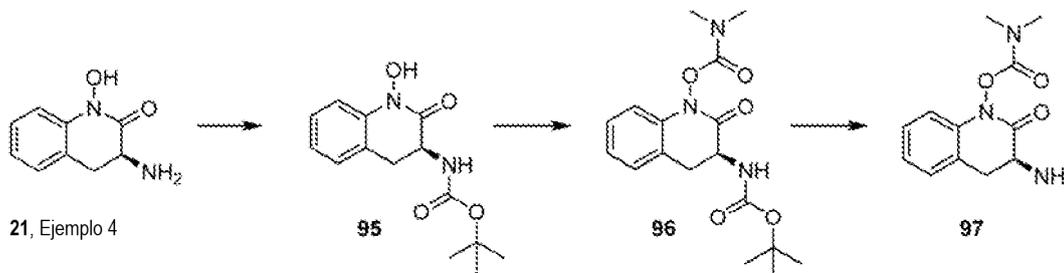
#### Ejemplo 72: Síntesis de (3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamilo)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (94)



Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (37 μl, 0,39 mmol) a una solución de sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**93**, Ejemplo 71) (100 mg, 0,33 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 1,5 h, después se concentró al vacío; el residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se

concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (72 mg, 65 %). CLEM  $m/z$  253,0 [(M-ácido dimetil carbámico)+1]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,94-3,02 (m, 1H), 3,02 (s a, 3H), 3,08 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 15,5, 6,4$  Hz, 1H), 3,17 (s a, 3H), 3,78 (dd,  $J = 13,3, 6,3$  Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 5H), 7,11 (ddt,  $J = 7,7, 7,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H).

5 **Ejemplo 73: Síntesis de sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (97)**

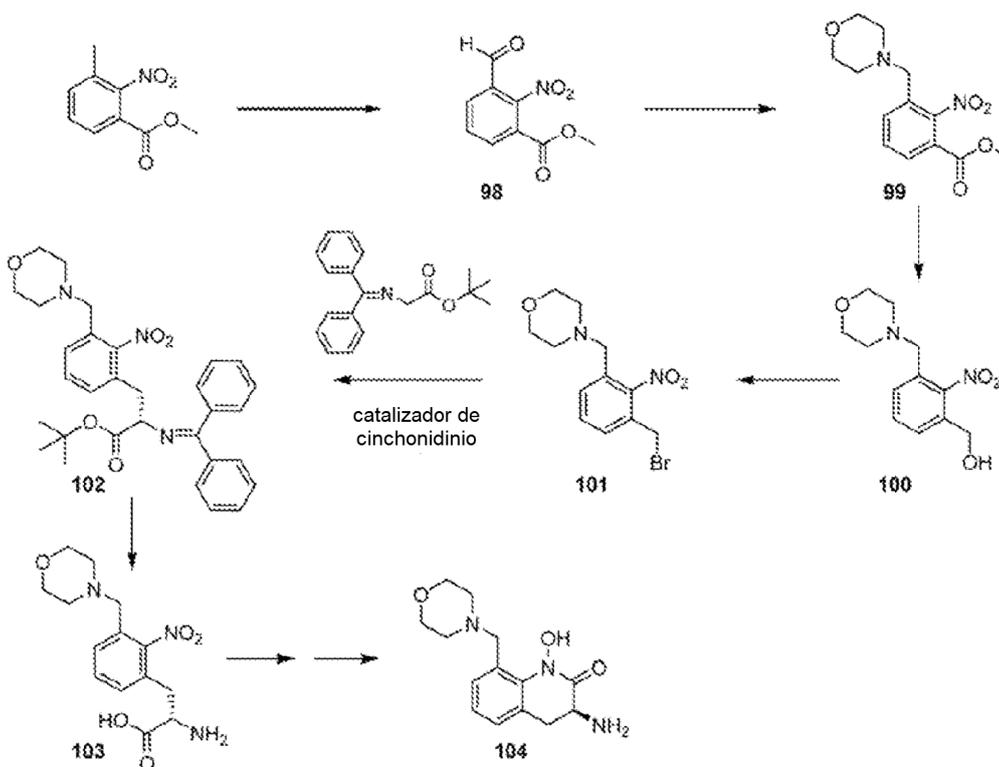


10 **[(3S)-1-Hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (95)** Se suspendió (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**21**, Ejemplo 4) (1,023 g, 5 742 mmol) en THF (16 ml) y agua (16 ml). Después de la adición de carbonato sódico (1,21 g, 14,4 mmol) y  $\text{BOC}_2\text{O}$  (2,76 g, 12,6 mmol), la reacción se dejó en agitación durante 18 h a TA. A la reacción se le añadió de nuevo  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0,69 g, 3,2 mmol); después de 1 h, la mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en THF (18 ml), se trató con agua (18 ml) y ácido acético (1,3 ml, 23 mmol) y se calentó a 50 °C durante 66 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rosa claro (1,00 g, 63 %). CLEM  $m/z$  277,5 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 2,90 (dd a,  $J = 15, 14$  Hz, 1 H), 3,35-3,46 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 5,47 (s a, 1H), 7,09 (dd a,  $J = 7, 7$  Hz, 1H), 7,20 (d a,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 7,30-7,39 (m, 2H), 8,85 (s a, 1H).

15 **[(3S)-1-[(Dimetilcarbamoil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (96)** Una solución de [(3S)-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**95**) (201,3 mg, 0,723 mmol) en acetona (2 ml) se trató con carbonato potásico (150 mg, 1,08 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoil (98 %, 0,102 ml, 1,09 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 42 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 45 % en heptano) proporcionó el producto (112,6 mg, 45 %). IQPA  $m/z$  372,0 (M+Na). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 2,96-3,06 (m muy a, 1 H), 3,03 (s a, 3H), 3,18 (s a, 3H), 3,38-3,47 (m, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 5,54 (s a, 1H), 6,93-7,03 (s muy a, 1 H), 7,08 (dd a,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H).

20 **Sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (97)** Se desprotegió [(3S)-1-(dimetilcarbamoil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**96**) usando las condiciones descritas para la síntesis de sal clorhidrato de 3-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]oxi]benzonitrilo (**89**) en el Ejemplo 70. El producto se obtuvo en forma de un sólido, que por RMN contenía 1,4-dioxano residual (107,0 mg, asumido cuantitativo). CLEM  $m/z$  161,3 [(M - ácido dimetilcarbámico)+1]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,03 (s a, 3H), 3,19 (s a, 3H), 3,57-3,60, 3,64-3,69 y 3,72-3,76 (multipletes, total 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 7,10 (s muy a, 1H), 7,19 (ddd,  $J = 7,5, 7,5, 1,0$  Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H).

**Ejemplo 74; Síntesis de sal del ácido trifluoroacético (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (104)**



5 **3-Formil-2-nitrobenzoato de metilo (98)** Se combinaron *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (10 g, 84 mmol) y 3-metil-2-nitrobenzoato de metilo (8,0 g, 41 mmol) y se calentaron a 120 °C durante 42 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando 3-[(*E*)-2-(dimetilamino)vinil]-2-nitrobenzoato de metilo (9,0 g, 88 %), que se disolvió en una mezcla 1:1 de agua y THF. Después de la adición de peryodato sódico (99 %, 23,3 g, 108 mmol), la reacción se dejó en agitación durante 18 h y después se filtró. El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida proporcionaron un residuo, que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido (2,2 g, 29 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 (s, 3H), 7,78 (ddd, J = 7,8, 7,8, 0,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 9,99 (d, J = 0,5 Hz, 1H).

15 **3-(Morfolin-4-ilmetil)-2-nitrobenzoato de metilo (99)** Se añadieron morfolina (1,03 ml, 11,6 mmol) y unas gotas de ácido acético a una solución de 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (98) (1,34 g, 6,41 mmol) en 1,2-dicloroetano, y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,72 g, 25,6 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante 18 h a TA. Los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de una goma (1,4 g, 78 %). CLEM *m/z* 280,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,39-2,43 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,64-3,68 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,53 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H).

25 **[3-(Morfolin-4-ilmetil)-2-nitrofenil]metanol (100)** Se añadió una solución de 3-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrobenzoato de metilo (99) (1,6 g, 5,7 mmol) en THF a una suspensión a 0 °C de borohidruro de litio (691 mg, 28,5 mmol) en THF seguido de MeOH suficiente, proporcionando una relación 1:6 con el THF. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h, momento en el que se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) proporcionó el producto en forma de una goma (1,3 g, 90 %). CLEM *m/z* 253,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,38-2,41 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,62-3,66 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 7,40 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 7,6 Hz, 1H).

30 **4-[3-(Bromometil)-2-nitrobenzil]morfolina (101)** Se convirtió [3-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrofenil]metanol (100) en el producto del título usando el procedimiento descrito para la bromación de (5-bencil-2-nitrofenil)metanol (77) en el Ejemplo 68. El producto se obtuvo en forma de una goma (3,33 mmol, 68 %). CLEM *m/z* 316,9 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,38-2,42 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,63-3,66 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H).

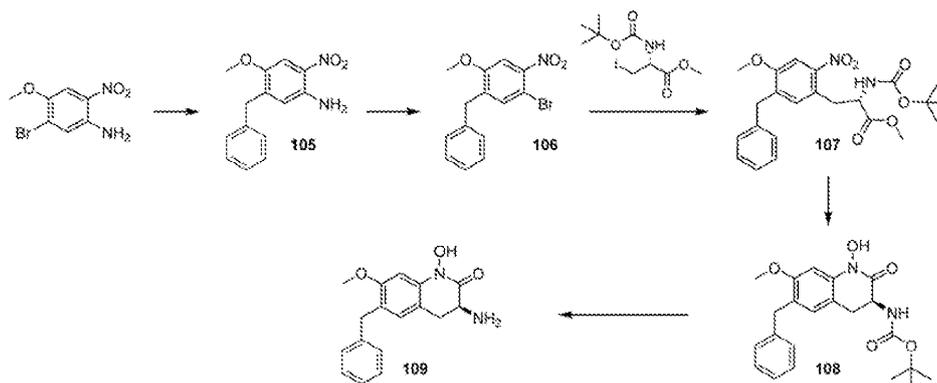
***N*-(Difenilmetileno)-3-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (102)** Se convirtió 4-[3-(bromometil)-2-nitrobencil]morfolina (101) en el producto usando el procedimiento para la preparación de *N*-(difenilmetileno)-2-metoxi-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (58) descrito en el Ejemplo 12. El producto se obtuvo en forma de un semi-sólido espeso (1,12 g, 78 %). CLEM *m/z* 530,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 2,30-2,38 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 93,7 Hz, 1H), 3,58-3,66 (m, 4H), 4,22 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 6,70 (d a, J = 6,8 Hz, 2H), 7,23-7,41 (m, 9H), 7,58-7,62 (m, 2H).

**3-(Morfolin-4-ilmetil)-2-nitro-*L*-fenilalanina (103)** La desprotección de *N*-(difenilmetileno)-3-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (102) se realizó de la misma manera que se ha descrito para 3-bencil-*N*-(difenilmetileno)-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (79) en el Ejemplo 68. El producto se obtuvo en forma de un sólido (620 mg, 95 %). CLEM *m/z* 310,0 (M+1).

**Sal del ácido trifluoroacético (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (104)**

Se convirtió 3-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitro-*L*-fenilalanina (103) en el producto del título usando los procedimientos descritos para la transformación de sal clorhidrato del ácido 2-amino-3-(5-cloro-3-metil-2-nitrofenil)propanoico (40) en 3-amino-6-cloro-1-hidroxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (42) en el Ejemplo 8. En este caso, el producto no requirió purificación por cromatografía. El producto se obtuvo en forma de una goma (5 mg, 19 % durante 2 etapas). CLEM *m/z* 278,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,22 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,28 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,9, 6,1 Hz, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 3,32-3,46 (s a, 4H), 3,78-4,04 (s a, 4H), 4,36 (dd, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 4,67 (cuadruplete AB, JAB = 13,2 Hz, Δ<sub>AB</sub> = 72,3 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H).

**Ejemplo 75: Síntesis de sal clorhidrato de (3S)-3-amino-bencil-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (109)**



**5-Bencil-4-metoxi-2-nitroanilina (105)** Se añadió cloruro de bencilcinc (solución 0,5 M en THF, 10,1 ml, 5,05 mmol) a una suspensión de 5-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina (véase L. A. Hasvold y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2311-2315) (1,26 g, 5,10 mmol), acetato de paladio (II) (47,1 mg, 0,210 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (172 mg, 0,420 mmol) en THF (4 2 ml) que se había agitado durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 18 h a TA. Después de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color naranja (940 mg, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,84 (s a, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,20 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,32 (dd a, J = 7,6, 7,1 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H).

**1-Bencil-5-bromo-2-metoxi-4-nitrobenzene (106)** Se añadió nitrito de *tert*-butilo (557 mg, 5,40 mmol) a una solución de bromuro de cobre (II) (1,77 g, 7,92 mmol) en MeCN (8 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota una solución de 5-bencil-4-metoxi-2-nitroanilina (105) (930 mg, 3,60 mmol) en MeCN (12 ml), y la reacción se agitó durante 10 min. Después, se vertió en ácido clorhídrico acuoso (2 N, 100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (1,06 g de pureza de aproximadamente el 60 % según se evaluó por RMN <sup>1</sup>H, rendimiento estimado del 55 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,19 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,32 (dd a, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

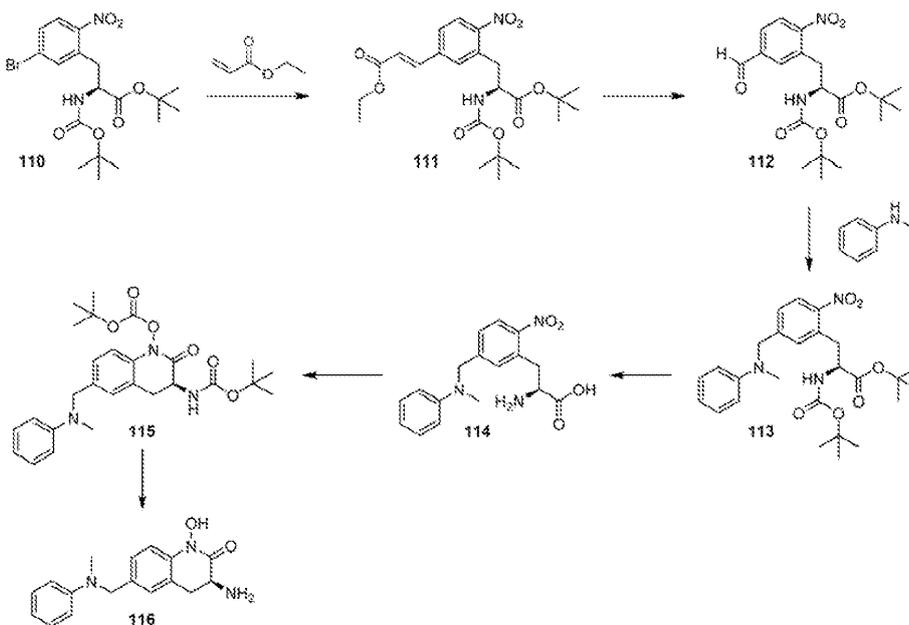
**3-Bencil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-metil-6-nitro-*L*-tirosinato de metilo (107)** Se convirtió 1-bencil-5-bromo-2-metoxi-4-nitrobenzene (106) en el producto usando el procedimiento descrito para la conversión de 3-bromo-2-nitro-5-fenoxipiridina (64) en *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(2-nitro-5-fenoxipiridin-3-il)-*L*-alaninato de metilo (65) en el Ejemplo 66. El producto se obtuvo en forma de una goma (368 mg, 44 %). CLEM *m/z* 445,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s a, 9H), 3,18 (dd, J = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 13,7, 5,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (s a, 3H),

3,98 (s a, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 5,12 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,18 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,29 (dd a, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,49 (s a, 1H).

5 [(3S)-6-bencil-1-hidroxi-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**108**) Usando el procedimiento descrito para la preparación de [(3S)-1-hidroxi-2-oxo-6-(fenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**71**) a partir de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-nitro-5-(fenilsulfonyl)-L-fenilalaninato de metilo (**70**) en el Ejemplo 67, se convirtió 3-bencil-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-O-metil-O-nitro-L-tirosinato de metilo (**107**) en el producto, que se obtuvo en forma de un sólido de color púrpura claro (86 mg, 27 %). CLEM  $m/z$  399,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,75 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (cuadruplete AB,  $J_{AB} = 15,3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 10,6$  Hz, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H), 8,79 (s a, 1H).

10 **Sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-bencil-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (109)** La base libre del producto del título se sintetizó a partir de [(3S)-6-bencil-1-hidroxi-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**108**) usando el procedimiento de desprotección empleado en la etapa final de la síntesis de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**67**) en el Ejemplo 66. La preparación de la sal clorhidrato se realizó mezclando la base libre del producto con diclorometano (2 ml) y añadiendo MeOH (2 gotas). A esta solución se le añadió una solución de cloruro ácido (2 N en éter dietílico, 3 ml); los disolventes se retiraron a presión reducida, produciendo el producto del título en forma de un sólido (60 mg, 85 %). Los datos de caracterización se obtuvieron sobre el compuesto neutro. CLEM  $m/z$  299,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,58-2,91 (m a, 2H), 3,45 (s a, 2H), 3,4-3,69 (m a, 1H), 3,82 (s a, 3H), 6,68-6,81 (m a, 2H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H).

20 **Ejemplo 76: Síntesis de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil-6-(fenil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (116)**



25 ***N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-nitro-L-fenilalaninato de *terc*-butilo (111)** Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g) a una mezcla de 3-bromo-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-nitro-L-fenilalaninato de *terc*-butilo (**110**) (preparado a partir de 4-bromo-2-(bromometil)-1-nitrobenzono usando el procedimiento descrito para la preparación de *N*-(difenilmetileno)-2-metoxi-6-nitro-L-fenilalaninato de *terc*-butilo (**58**) en el Ejemplo 12, seguido de la retirada del grupo difenilmetileno con ácido cítrico acuoso 1 M, después por la protección de nuevo del grupo amino a través de reacción con  $\text{BOC}_2\text{O}$  y trietilamina en diclorometano; el material de partida dibromado se obtuvo a partir de ácido 5-bencil-2-nitrobenzoico usando una química análoga a la empleada en la conversión de ácido 5-bencil-2-nitrobenzoico (**76**) en 4-bencil-2-(bromometil)-1-nitrobenzono (**78**) en el Ejemplo 68) (10 g, 22,5 mmol), acrilato de etilo (2,25 g, 22,5 mmol) y trietilamina (8,0 g, 79 mmol) en DMF (150 ml), y la reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (750 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío.

30 La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 20:1 de éter de petróleo:EtOAc) proporcionó el producto (4,0 g, 38 %). CLEM  $m/z$  \* (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (s a, 9H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,18 (dd, J = 14, 9 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 14,5 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,55-4,63 (m, 1H), 5,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 8,00 (d a, J = 9 Hz, 1H).

***N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-formil-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (112)** Se burbujeó ozono en una solución a -78 °C de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (111) (8,0 g, 17 mmol) en diclorometano (400 ml) hasta que apareció un color azul, y el análisis por TLC indicó el consumo del material de partida. Después, se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 30 min, tiempo durante el cual la solución se volvió de color amarillo. Se añadió trifetilfosfina (4,51 g, 17 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 20:1 de éter de petróleo: EtOAc) seguido de HPLC quiral, proporcionó el producto (7,09 g, se asumió cuantitativo). CLEM *m/z* \* (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CaCl<sub>2</sub>) δ 1,33 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,20 (dd, J = 14, 9 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 14,5 Hz, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 5,18 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H).

***N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-3-[[metil(fenil)amino]metil]-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (113)** A una solución de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-formil-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (112) (1,0 g, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se le añadieron *N*-metilanilina (0,39 ml, 3,5 mmol) y unas gotas (0,1 ml) de ácido acético, y la reacción se dejó en agitación durante 4 h a TA. A la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (95 %, 2,26 g, 10,1 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante una noche a TA. La reacción se concentró a presión reducida, se recogió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (1 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 ml). La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 80 % en heptano) proporcionó el producto en forma de una goma (900 mg, 70 %). CLEM *m/z* 486,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (s a, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,05 (s, 3H), 3,21 (dd, J = 13, 9 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 13,7, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,57 (m, 3H), 5,15 (d a, J = 8 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 1H).

**3-[[Metil(fenil)amino]metil]-8-nitro-*L*-fenilalanina (114)** Se disolvió *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-[[metil(fenil)amino]metil]-6-nitro-*L*-fenilalaninato de *terc*-butilo (113) (900 mg, 1,8 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA y DCM (12 ml) y se agitó durante una noche a TA. Después de retirar los disolventes a presión reducida, la reacción se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH acuoso (1 N, 2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de una goma (540 mg, 89 %). CLEM *m/z* 330,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,07 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 13,9, 7,4 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,9,7,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,71-6,75 (m, 1 H), 6,78 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,42 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

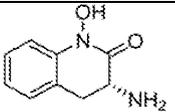
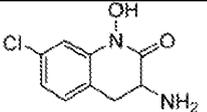
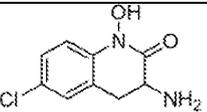
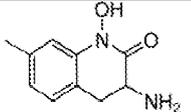
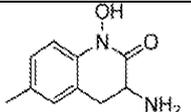
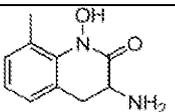
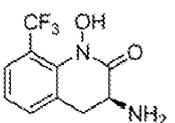
**[(3*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-6-[[metil(fenil)amino]metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (115)** Se añadieron acetato sódico trihidrato (414 mg, 3,04 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (98 %, 350 mg, 1,52 mmol) a una solución a 0 °C de 3-[[metil(fenil)amino]metil]-6-nitro-*L*-fenilalanina (114) (100 mg, 0,30 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/MeOH (8 ml). La reacción se dejó en agitación a 0 °C hasta que el análisis por CLEM mostró la conversión en el producto ciclado. CLEM *m/z* 298,0 (M+1). A la reacción se le añadieron trietilamina (0,43 ml, 3,04 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (97 %, 171 mg, 0,76 mmol), que después se dejó calentar a TA y en agitación durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite, y el lecho de filtro se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (3 x 30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 14 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 498,1 (M+1).

**(3*S*)-3-Amino-1-hidroxi-6-[[metil(fenil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (116)** Se disolvió [(3*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)oxi]-6-[[metil(fenil)amino]metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (115) (22 mg, 0,044 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA/diclorometano (4 ml) y se agitó durante 18 h a TA. La reacción se concentró al vacío, se trató con NaOH acuoso (1 N, 5 ml) hasta que el pH alcanzó aproximadamente 7 y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se absorbió sobre gel de sílice (2 g) y se sometió a cromatografía (Gradiente: [hidróxido de amonio al 10 %/MeOH] del 0 % al 20 % en diclorometano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino (6,5 mg, 50 %). CLEM *m/z* 298,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,90-2,98 (m, 1H), 3,00 (s a, 3H), 3,05-3,11 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,50 (s a, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H).

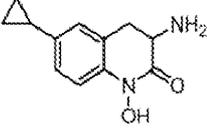
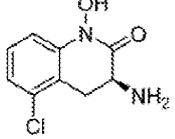
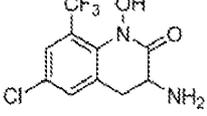
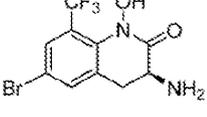
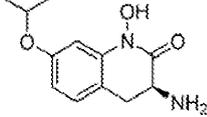
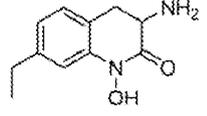
### Ejemplos 14-37 y Ejemplos 77-130

Las estructuras de los Ejemplos 14-37 y los Ejemplos 77-130 se muestran en la Tabla 1, que también proporciona datos de caracterización e información preparativa para estos Ejemplos. Cada uno de estos Ejemplos se preparó de una manera similar al Ejemplo o Procedimiento (véanse los Procedimientos descritos a continuación) a los que se hace referencia en la tercera columna ("Procedimiento de Preparación") de la Tabla 1.

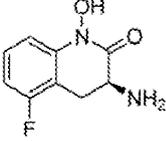
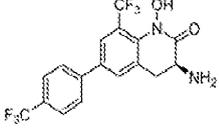
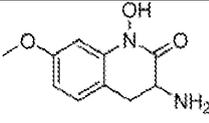
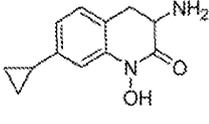
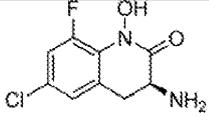
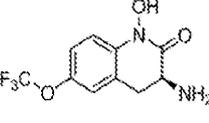
Tabla 1

Ej. Nº	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
14	 <p>(3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 4	2,92 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 1H) 7,07 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,7 Hz, 1H) 7,24 (d a, J = 7,4 Hz, 1H) 7,29-7,36 (m, 2H); IQPA, 179,2 (M+1).
15	 <p>3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 2	2,84 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 13,6, 6,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 7,21 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 213,1 (M+1).
16	 <p>3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 2	2,87 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 13,6, 6,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,30 (s, 2H); 213,1 (M+1).
17	 <p>3-amino-1-hidroxi-7-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 2 <sup>1</sup>	2,34 (s, 3H), 2,81 (dd a, J = 14,14 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 13,5, 6,2 Hz, 1H), 6,88 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H); 193,1 (M+1).
18	 <p>3-amino-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 2	2,35 (s, 3H), 2,94 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 15,0, 6,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 6,91 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H); 193,2 (M+1).
19	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-8-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 8	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,49 (s, 3H), 3,07 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,06 (dd a, J = 10,10 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 193,1 (M+1).
20	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>2,3</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,90 (dd, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 15,5, 5,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 1H), 4,86 (s muy a, 3H), 7,24 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,71 (s muy a, 1H); 246,9 (M+1).

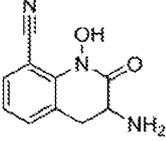
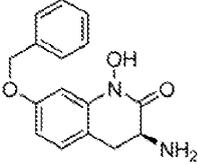
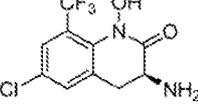
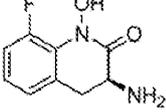
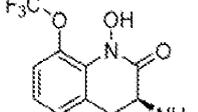
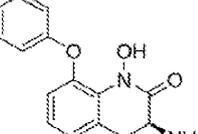
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
21	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>1</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 0,66 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 14,7, 14,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,7, 6,2 Hz, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,09 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz 1H); 219,0 (M+1).
22	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,98 (dd, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H), 8,63 (s a, 3H), 11,02 (s, 1H); 212,9 (M+1).
23	 <p>3-amino-6-cloro-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 8 <sup>5</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 2,94 (dd, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,2, 5,6 Hz, 1H), 1,57 (s a, 1 H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 280,9 (M+1).
24	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-bromo-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>2,6</sup>	3,2-3,3 (m, 2H, asumido, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,43 (dd, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7 89 (d a, J = 2 Hz, 1H); 326,8 (M+1).
25	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-7-isopropoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>7</sup>	1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,06 (ddd, J = 14,6, 14,6, 1,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 4,61 (septuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 6 67 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 6,3 Hz, 1H); 237,2 (M+1).
26	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-7-etil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>8</sup>	1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 14,6, 14,6 Hz, 1H), 3,2 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 14 6, 6,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,7,1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 207,0 (M+1).

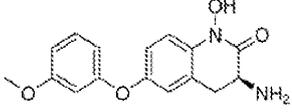
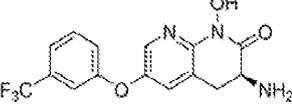
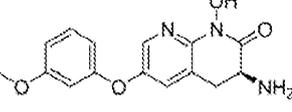
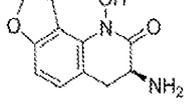
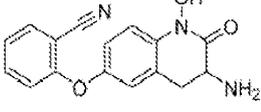
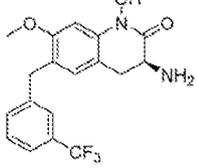
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
27	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 2,94 (dd, J = 14,7, 14,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 15,1, 6,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 7,00 (dd a, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 8,76 (s a, 3H), 11,02 (s, 1H); IQPA, 196,9 (M+1),
28	 <p>(3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 24 <sup>9</sup>	3,00 (dd, J = 14,9, 14,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 15,5, 5,7 Hz, 1H). 3,77 (dd, J = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85-7,88 (m, 3H), 7,95 (d, J = 2 Hz, 1H); 391,0
29	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12	3,07 (dd, J = 14,6, 14,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 14,6, 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). 4,29 (dd, J = 14,6, 6,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
30	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-7-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>4</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 0,67-0,70 (m, 2H), 0,98-1,02 (m, 2H), 1,95 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 3,10 (ddd, J = 14,6, 14,6, 0,9 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 14,7, 6,4 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d a, J = 7,8 Hz, 1H); 219,0 (M+1).
31	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-cloro-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>2,3</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,18-3,26 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 1H); 230,9 (M+1).
32	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>1B</sup>	3,20 (dd, J = 14,9, 14,9 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por disolvente). 4,40 (dd, J = 14,7, 6,5 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 261,0 (M-1).

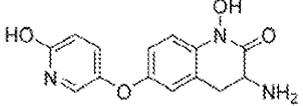
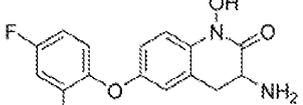
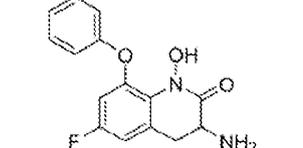
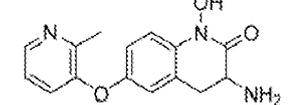
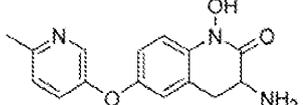
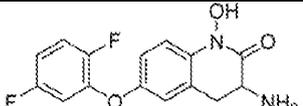
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
33	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carbonitrilo</p>	Ej. 1 <sup>11</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,16 (dd, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,76 (s a, 3H), 11,5 (s muy a, 1H); 204,4 (M+1).
34	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-7-(benciloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>1</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,99 (dd, J = 14,8, 14,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 15,0, 6,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14A. 6,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 4H), 8,57 (s a, 3H), 10,9 (s muy a, 1H); 285,1 (M+1).
35	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>2</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,22 (dd, J = 15,1, 14,5 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 280,9 (M+1).
36	 <p>(3S)-3-amino-8-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>12</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,09 (s a, 2H), 2,78 (dd, J = 15, 14 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 3H), 10,42 (s a, 1H); 196,9 (M+1).
37	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,10-3,22 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s a, 3H), 10,91 (s, 1H); 263,4 (M+1)
77	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>14</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,12-3,25 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 3H), 7,07 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), 8,75 (s a, 3H), 10,57 (s, 1H); 270,9 (M+1);

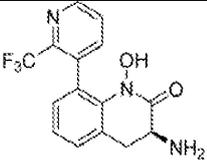
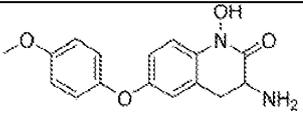
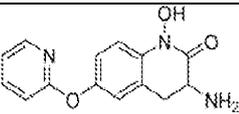
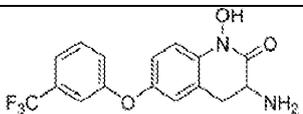
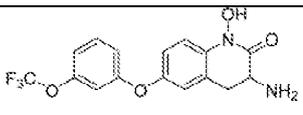
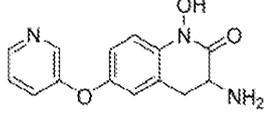
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
78	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(3-metoxifenoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 70	3,15 (dd, mitad del patrón ABX. $J = 14,9, 14,1$ Hz, 1H), 3,23 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 15,0, 6,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,35 (dd, $J = 14,3, 6,8$ Hz, 1H). 6,53-6,56 (m, 2H), 6,70 (ddd, $J = 8,3, 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 6,98 (d a, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd a, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,6, 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 301,1 (M+1)
79	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 66	3,18-3,3 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,51 (d a, $J = 8$ Hz, 1H). 7,62 (dd a, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H); 340,0
80	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(3-metoxifenoxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 66	2,99 (dd a, $J = 15, 14$ Hz, 1H), 3,19 (dd a, $J = 15, 6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,02 (dd a, $J = 14, 6$ Hz, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,75 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 8,00 (d a, $J = 2$ Hz, 1H); 302,0 (M+1).
81	 <p>(3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4,8,9-tetrahydrofuro[2,3-<i>h</i>]quinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 71 <sup>1b</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 3,03 (dd a, $J = 14, 14$ Hz, 1H), 3,13 (dd a, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J = 16,4, 10,0, 6,8$ Hz, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).
82	 <p>sal clorhidrato de 2-[(3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)oxi]benzonitrilo</p>	Ej. 69	3,18 (dd. $J = 14,7, 14,4$ Hz, 1H), 3,25-3,3 (m, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,39 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H); 296,1 (M+1).
83	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-7-metoxi-6-[3-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 75 <sup>1b</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 3,07 (dd, $J = 14,6, 14,6$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 14,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (cuadruplete AB, $J_{AB} = 14,8$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 13,4$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 14,6, 6,5$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,41-7,8 (m, 4H); 367,1 (M+1).

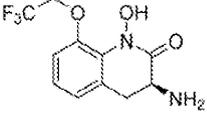
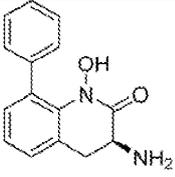
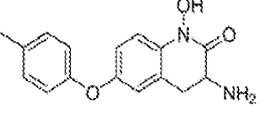
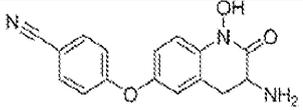
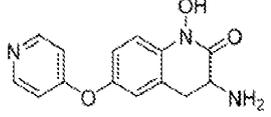
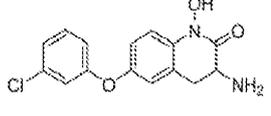
(continuación)

Ej. Nº	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
84	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[(6-hidroxipiridin-3-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,17 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1H), 3,24-3,3 (m, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,36 (dd, $J = 14,6, 6,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,72 (d a, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 9,7, 2,9$ Hz, 1H); 288,1 (M+1).
85	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(2,4-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej.69	3,14 (dd a, mitad del patrón ABX, $J = 14,6, 14,6$ Hz, 1H), 3,22 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 15,1, 6,8$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 14,3, 6,7$ Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 307,0 (M+1).
86	 <p>3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-8-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>17</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,63 (s, 1H), 8,74 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 289,3 (M+1).
87	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	2,81 (s, 3H), 3,21 (dd a, $J = 14,8, 14,6$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 15,1, 6,5$ Hz, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,42 (dd, $J = 14,6, 6,4$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,6, 5,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 5,8, 1,3$ Hz, 1H); 286,1 (M+1).
88	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	2,76 (s, 3H), 3,21 (dd a, $J = 14,8, 14,6$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 15,0, 6,4$ Hz, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,41 (dd, $J = 14,7, 6,5$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); 286,1 (M+1).
89	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(2,5-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,16 (dd a, mitad del patrón ABX, $J = 15,0, 14,4$ Hz, 1H), 3,25 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 15,1, 6,6$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 14,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,1, 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 10,2, 9,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,41 (d a, $J = 8$ Hz, 1H); 307,1 (M+1).

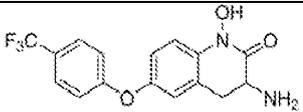
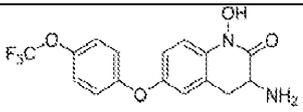
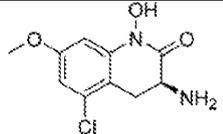
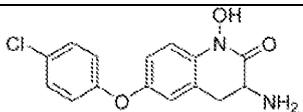
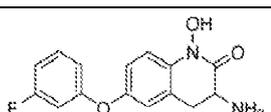
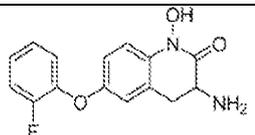
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
90	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>18</sup>	3,24 (dd a, J = 14,7, 14,7 Hz, 1H), 3,3-3,36 (m, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,50 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 7,8 Hz, 1H); 324,5 (M+1).
91	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(4-metoxifenoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	2,87 (dd. mitad del patrón ABX. J = 15, 14 Hz, 1H), 3,02 (dd, mitad del patrón ABX. J = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H). <sup>13</sup> 299,1 (M-1).
92	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,21 (d a, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,26-3,3 (m, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,40 (dd, J = 15, 6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 8,26 (d, J = 5 Hz, 1H); 272,4 (M+1).
93	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,17 (dd. mitad del patrón ABX, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,25 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15, 7 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8 Hz, 1H); 339,5 (M+1).
94	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,18 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 14,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 6,87 (s a, 1 H), 6,98 (ddd, J = 8,3, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 2H); 355,5 (M+1).
95	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,23 (dd, mitad del patrón ABX. J = 14,8, 14,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,2, 6,5 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 14,5, 6,4 Hz, 1H), 7,26,7,29 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 8,9, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,61 (d a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 272,5 (M+1).

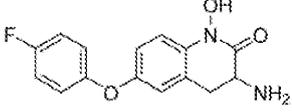
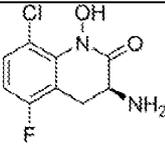
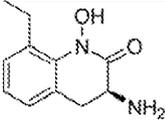
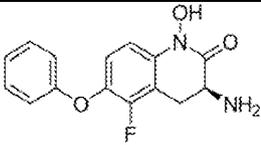
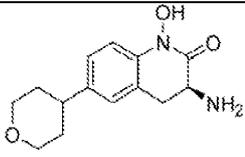
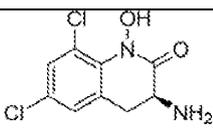
(continuación)

Ej. Nº	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
96	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>19</sup>	3,16-3,21 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 12,3, 8,0 Hz, 1H), 4,56-4,63 (m, 2H), 7,04, 7,07 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H); 277,4 (M+1).
97	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej.90	3,18-3,36 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,48 (dd, J = 14, 6 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 6H); 253,0 (M-1).
98	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-(4-metilfenoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	2,32 (s, 3H). 3,09-3,23 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H). 6,92-6,99 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 285,5 (M+1).
99	 <p>sal clorhidrato de 4-[(3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]benzonitrilo</p>	Ej. 69	3,14-3,29 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H). 7,10-7,16 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 296,4 (M+1).
100	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-δ-(piridin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,25-3,34 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 3,48 (dd, J = 15,2, 6,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H); IQPA m/z 272,1 (M+1).
101	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(3-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,17 (dd a, mitad del patrón ABX. J = 15, 14 Hz, 1H), 3,25 (dd, mitad del patrón ABX. J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,3, 6,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,97 (dd a, J = 2, 2 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,12 (ddd, J = 8,1, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 305,4 (M+1).

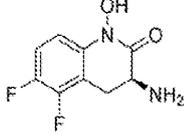
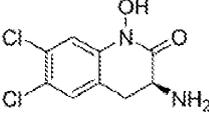
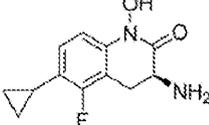
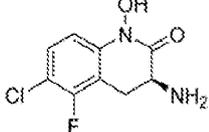
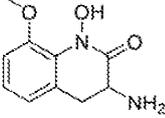
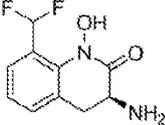
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
102	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,18 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 14,6 Hz, 1H), 3,26 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,0, 6,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d a, J = 8,8 Hz, 2H); 339,5 (M+1).
103	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,16 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,23 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15, 7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,28 (d a, J = 9 Hz, 2H) 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 355,4 (M+1).
104	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>20</sup>	2,90 (dd, J = 14,8, 14,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 15,0, 6,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,36 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 241,1 (M-1).
105	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(4-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,15 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,23 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,0, 6,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,04 (dd a, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 305,4 (M+1).
106	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(3-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,17 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,26 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,1, 6,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 10,4, 2,4, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (dd a, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,04 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,07 (dd a, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,3, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 289,5 (M+1)
107	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(2-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,14 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,21 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,9, 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,10-7,28 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 1H); 289,4 (M+1).

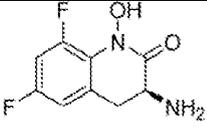
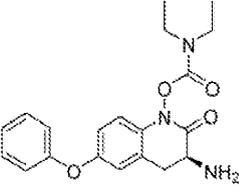
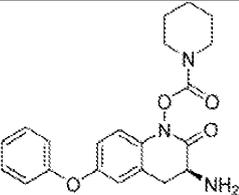
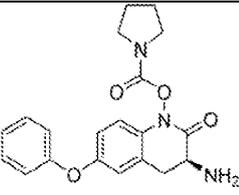
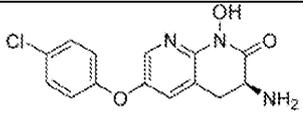
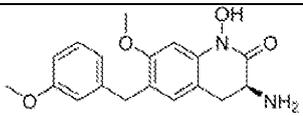
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
108	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-6-(4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 69	3,14 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,21 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15, 7 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H). 6,95-6,97 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 9,1, 8,2 Hz, 2H). 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 289,5 (M+1).
109	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-8-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>2</sup>	2,99 (dd, J = 14,9 14,9 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 14,6, 5,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,9, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 9,1, 5,5, 0,8 Hz, 1H); 231,3, 233,3 (M+1).
110	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-8-etil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>22</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,81 (m, 2H). 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 207,0 (M+1).
111	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-5-fluoro-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>23</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,03 (dd a, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 15,2, 6,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,2, 6,4 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H). 7,10-7,14 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H). 8,82 (s a, 3H), 11,08 (s a, 1H); 289,4 (M+1).
112	 <p>(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>24</sup>	1,72-1,83 (m, 4H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,86 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 15,2, 6,0 Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 4,01-4,06 (m, 2H), 7,13 (s a, 1H), 7,19 (dd a, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 263,0 (M+1).
113	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6,8-dicloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>25</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,0 (s, 1H), 8,98 (s, 3H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 2H); 248,9, 248,9 (M+1).

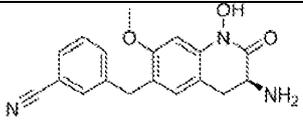
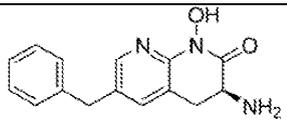
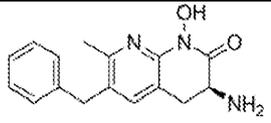
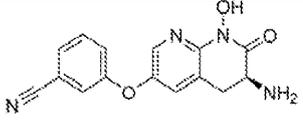
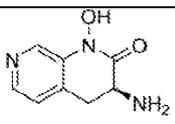
(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
114	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-5,6-difluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>26</sup>	2,99 (dd a, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 15,3, 6,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 9,2, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd ad, J = 9, 9, 9 Hz, 1H); 215,1 (M+1).
115	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6,7-dicloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>27</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,20 (s, 1H), 8,78 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H); 247,2 (M+1).
116	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-ciclopropil-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>28</sup>	0,68-0,73 (m, 2H), 0,96-1,01 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 14,9, 14,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,6, 6,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 237,4 (M+1).
117	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>29</sup>	2,99 (dd a, J = 15,2, 14,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 4,5, 6,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,8, 7,9, 1,0 Hz, 1H); 229,1 (M-1).
118	 <p>sal clorhidrato de 3-amino-1-hidroxi-8-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Procedimiento A <sup>30</sup>	3,13 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 6,2 Hz, 1H), 3,20 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15,14 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,26 (dd, J = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 6,91 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H); 209,0 (M+1).
119	 <p>(3S)-3-amino-8-(difluorometil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético</p>	Ej. 12 <sup>31,32</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,21 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,27 (dd, mitad del patrón de ABX, J = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (d a, J = 8,0 Hz, 1H); 229,0 (M+1).

(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
120	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6,8-difluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 12 <sup>33,34</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 3,19-3,29 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 12,0, 8,9, 2,7 Hz, 1H); 215,0 (M+1).
121	 <p>(3S)-3-amino-1-[(diethylcarbamoyl)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 72	1,16-1,24 (m, 3H), 1,34 (t a, J = 6,8 Hz, 3H), 2,99 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,08 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,3, 6,3 Hz, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,75-3,82 (m, 1H), 6,91, 7,00 (m, 5H), 7,11 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H); 370,1 (M+1).
122	 <p>(3S)-3-amino-6-fenoxi-1-[(piperidin-1-ilcarbonil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 72	1,61-1,75 (m, 6H), 2,98 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,08 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,5, 6,2 Hz, 1H), 3,44-3,57 (s a, 2H), 3,63-3,73 (s a, 2H), 3,78 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 2H), 7,11 (tt, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H); 382,4 (M+1).
123	 <p>(3S)-3-amino-6-fenoxi-1-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 72	1,92-2,07 (m, 4H), 2,99 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,08 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15,4, 6,3 Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 5H), 7,11 (tt, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H); 253,4 [(M - ácido pirrolidin-1-carboxílico)+1].
124	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-(4-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 66 <sup>2</sup>	3,18 (dd a, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,3-3,37 (m, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,48 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H); 305,9 (M+1).
125	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-7-metoxi-6-(3-metoxibencil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	Ej. 75	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,75 (dd a, J = 14,14 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 15,0, 6,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (cuadruple AB, J <sub>AB</sub> = 14,8 Hz, Δ□ <sub>AB</sub> = 12,6 Hz, 2H), 6,70-6,77 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1H). <sup>13</sup> 329,0 (M+1);

(continuación)

Ej. N°	Estructura y Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> ; Espectro de masas <sup>b</sup>
126	 <p>sal clorhidrato de 3-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]metil]benzonitrilo</p>	Ej. 66	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,78 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 15,1, 6,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,6, 6,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,95 (cuadruplete AB, J <sub>AB</sub> = 14,9 Hz, Δ <sub>AB</sub> = 12,2 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H). <sup>13</sup> 324,0 (M+1);
127	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-bencil-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 75 <sup>33</sup>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,83 (dd a, J = 15,4, 13,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 15,6, 6,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 13,5, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H); 270,0 (M+1).
128	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-6-bencil-1-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 127	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,42 (s, 3H), 2,84 (dd a, J = 15, 14 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 13,7, 6,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 7,14 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (dd a, J = 8, 7 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H). <sup>13</sup> 284,0 (M+1).
129	 <p>sal clorhidrato de 3-[[[(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi]benzonitrilo</p>	Ej. 66	3,20 (dd a, J = 15, 15 Hz, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,51-7,62 (m, 3H), 8,14 (d a, J = 2 Hz, 1H), 296,9 (M+1).
130	 <p>sal clorhidrato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona</p>	Ej. 66 <sup>38</sup>	3,53 (dd, J = 16, 15 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 16,4, 6,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,78 (s a, 1H); 180,0 (M+1).

<sup>a</sup>RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm). <sup>b</sup>Espectro de masas: CLEM, ión observado *m/z* (a menos que se indique otra cosa).

5 <sup>1</sup>El bromuro de bencilo se preparó a partir de (4-metil-2-nitrofenil)metanol a través de tratamiento con NBS y trifetilfosfina.

<sup>2</sup>En este caso, la reacción de SnCl<sub>2</sub> se realizó a 60 °C.

10 <sup>3</sup>El reactivo de bromuro de bencilo se obtuvo a partir del ácido 2-aminobenzoico apropiado a través de oxidación de perborato sódico (véase A. McKillop y J. A. Tarbin. Tetrahedron 1987, 43, 1753-1758) seguido de reducción con borano del ácido carboxílico y bromación usando PBr<sub>3</sub>.

<sup>4</sup>El bromuro de bencilo se preparó a través de una reacción mediada por paladio de ácido ciclopropilborónico con el 2-nitrobenzoato de metilo bromado apropiado seguido de éster reducción con borohidruro de litio/cloruro de cinc. La bromación se realizó con trifetilfosfina y tetrabromuro de carbono.

<sup>5</sup>El bromuro de bencilo se preparó a través de la cloración con NCS del ácido 2-aminobenzoico apropiado seguido de tratamiento como en la nota 3.

15 <sup>6</sup> El bromuro de bencilo se preparó a través de bromación con NBS del ácido 2-aminobenzoico apropiado

seguido de tratamiento como en la nota 3.

<sup>7</sup>Se alquiló 4-hidroxi-2-nitrobenzoato de etilo con el alquilo o el haluro de bencilo apropiado. La hidrólisis del éster y la reducción con borano se siguió de bromación con  $\text{PBr}_3$  del alcohol resultante.

5 <sup>8</sup>Se realizó una reacción de Suzuki con ácido etilborónico sobre 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo; el éster se redujo con borohidruro de litio y se convirtió en el bromuro.

<sup>9</sup>El precursor BOC para el Ej. 24 se sometió a una reacción de Suzuki con ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico seguido de desprotección.

10 <sup>10</sup>Ácido 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzoico se convirtió en el éster, después se oxidó, dando el compuesto nitro con mCPBA. La reducción de borohidruro de litio seguida de tratamiento con  $\text{PBr}_3$  proporcionó el bromuro de bencilo.

<sup>11</sup>El reactivo de bromuro de bencilo se obtuvo a partir de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico a través de conversión del ácido en un nitrilo seguido de bromación con NBS.

<sup>12</sup>Véase el Ejemplo 3 para un procedimiento general con respecto a la preparación de bromuro de bencilo.

<sup>13</sup>Los datos se obtuvieron en el material neutro.

15 <sup>14</sup>Sintetizado a partir de ácido 2-amino-3-fluorobenzoico; el grupo fenoxi se introdujo usando carbonato de cesio como base, justo antes de la formación del 2,2,2-trifluoroetil éster.

<sup>15</sup>Se convirtió 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina en 5-bromo-4-nitro-2,3-dihidro-1-benzofurano por tratamiento con NBS seguido de oxidación con perborato sódico.

20 <sup>16</sup>La preparación del intermedio 4-metoxi-2-nitro-5-[3-(trifluorometil)bencil]anilina comenzó con la reacción de 3-(trifluorometil)benzaldehído con bromuro de 2-metoxifenilmagnesio. Después de la hidrogenólisis catalizada por paladio del alcohol secundario resultante, la nitración proporcionó 1-metoxi-4-nitro-2-[3-(trifluorometil)bencil]benceno. La reacción de níquel Raney seguida de la acetilación del nuevo grupo amino proporcionó *N*-[4-metoxi-3-[3-(trifluorometil)bencil]fenil]acetamida, que se nitró, proporcionando *N*-{4-metoxi-2-nitro-5-[3-(trifluorometil)bencil]fenil}acetamida. La hidrólisis del resto acetamida proporcionó el intermedio necesario.

25 <sup>17</sup>El sustrato necesario para la ciclación se preparó a partir de ácido 3,5-difluorobenzoico: La nitración seguida de reducción borano del ácido carboxílico y bromación sobre tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, proporcionó 1-(bromometil)-3,5-difluoro-2-nitrobenceno. Éste se hizo reaccionar con *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (**56**) e hidróxido de cesio seguido de desplazamiento de flúor con fenol, usando carbonato de cesio como base, para generar *N*-(difenilmetileno)-3-fluoro-6-nitro-5-fenoxifenilalaninato de *tert*-butilo.

30 <sup>18</sup>El precursor de ciclación se sintetizó a partir de 1-bromo-3-metil-2-nitrobenceno, a través de la bromación con NBS seguido de la conversión en 3-bromo-*N*-(difenilmetileno)-2-nitro-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12. Una reacción de Suzuki con el ácido borónico apropiado, catalizado por complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano en presencia de fluoruro de cesio, proporcionó el intermedio necesario.

<sup>19</sup>El 3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo se convirtió en el intermedio 2-nitro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo usando el procedimiento descrito por F. J. Lopez y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1873-1878.

40 <sup>20</sup>Se sintetizó ácido 2-cloro-4-metoxi-6-nitrobenzoico usando una modificación del procedimiento indicado por M. Kitagawa y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 2400-2407. La conversión en el éster alílico se realizó usando bromuro de alilo y carbonato potásico, y el éster se redujo, dando el alcohol primario con borohidruro de litio. Después, la reacción de tribromuro de fósforo proporcionó el intermedio necesario 2-(bromometil)-1-cloro-5-metoxi-3-nitrobenceno.

45 <sup>21</sup>El ácido 2-amino-6-fluorobenzoico se cloró con NCS, proporcionando ácido 2-amino-3-cloro-6-fluorobenzoico, que se convirtió en el bromuro de bencilo apropiado usando la química descrita en la preparación de *N*-(difenilmetileno)2-nitro-3-(trifluorometoxi)-*L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (**118**) en el Procedimiento A.

<sup>22</sup>El ácido 2-amino-3-bromobenzoico se sometió a oxidación con perborato sódico seguido de formación de éster, proporcionando 3-bromo-2-nitrobenzoato de metilo. Se hizo reaccionar con ácido etilborónico en una reacción de Suzuki seguido de reducción de borohidruro de litio del éster, proporcionando (3-etil-2-nitrofenil)metanol. La conversión en el bromuro necesario se realizó con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono.

50 <sup>23</sup>2-(Bromometil)-3-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenceno se preparó a partir de (6-amino-2,3-difluorofenil)metanol a través de oxidación mCPBA del grupo amino seguido de desplazamiento de fluoruro por fenóxido y conversión del alcohol primario en un bromuro por reacción con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono.

55 <sup>24</sup>Una reacción de Suzuki entre 5-bromo-2-nitrobenzaldehído y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-pirano (que puede prepararse usando la química descrita por M. V Patel y col. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 7450-7465) proporcionó 5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-nitrobenzaldehído. La conversión del aldehído en el bromuro primario necesario se realizó a través de reducción con borohidruro sódico seguido de reacción con tribromuro de fósforo. La etapa de ciclación en este caso se realizó por hidrogenación sobre platino o carbono; también se reduce el doble enlace del anillo dihidropirano.

60 <sup>25</sup>El ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico se oxidó, dando el análogo nitro por reacción con peróxido de hidrógeno, después se convirtió en el éster metílico correspondiente. La reducción con borohidruro sódico, dando el alcohol primario seguida de reacción con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, proporcionó 1-(bromometil)-3,5-dicloro-2-nitrobenceno. En este caso, la ciclación  $\text{SnCl}_2$  se realizó a 30 °C-35 °C.

<sup>26</sup>El bromuro de bencilo necesario puede prepararse de una manera similar a la descrita en la nota 22, excepto que la reacción de Suzuki no se realiza.

65 <sup>27</sup>El 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno se convirtió en 1-(bromometil)-4,5-dicloro-2-nitrobenceno por reacción con tetrafluoroborato de nitronio.

<sup>28</sup>La bromación de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico con NBS proporcionó ácido 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoico, que se convirtió en 3-ciclopropil-2-fluoro-6-nitrobenzoato de metilo de manera análoga a la descrita en la nota 22. La hidrólisis del éster seguida de reducción borano y conversión del alcohol primario resultante en un bromuro con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, proporcionó 2-(bromometil)-4-ciclopropil-3-fluoro-1-nitrobenzoceno.

<sup>29</sup>La cloración de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico con NCS proporcionó ácido 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzoico, que se sometió a oxidación por perborato sódico seguida de reducción borano del ácido carboxílico y conversión mediada por tribromuro de fósforo en 2-(bromometil)-4-cloro-3-fluoro-1-nitrobenzoceno.

<sup>30</sup>El compañero de alquilación de bromuro de bencilo se preparó por bromación por NBS del derivado metilbenzoceno correspondiente. La alquilación en este caso se realizó con hidruro sódico, sin un catalizador quirál.

<sup>31</sup>El 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (**98**) se convirtió en 3-(difluorometil)-2-nitrobenzoato de metilo con trifluoruro de (dietilamino)azufre. La reducción por éster con borohidruro de litio seguida de reacción con tribromuro de fósforo proporcionó 1-(bromometil)-3-(difluorometil)-2-nitrobenzoceno.

<sup>32</sup>En este caso, la reacción con SnCl<sub>2</sub> se realizó a reflujo.

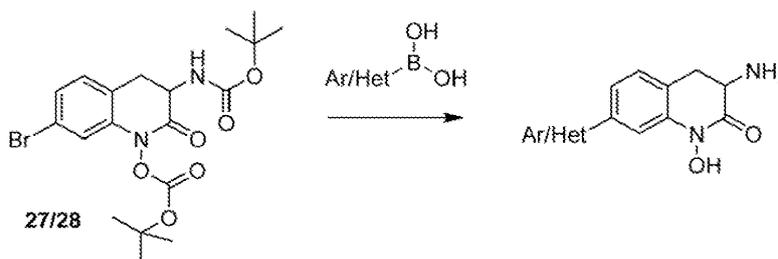
<sup>33</sup>La nitración de ácido 3,5-difluorobenzoico proporcionó ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico, que se redujo con borano y después se hizo reaccionar con tribromuro de fósforo, proporcionando 1-(bromometil)-3,5-difluoro-2-nitrobenzoceno.

<sup>34</sup>En este caso, la reacción con SnCl<sub>2</sub> se realizó a TA.

<sup>35</sup>La reacción mediada por acetato de paladio (II)/2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo de bromuro de bencilcinc con 5-bromopiridin-2-amina, seguida de bromación con bromo, proporcionó 5-bencil-3-bromopiridin-2-amina. La oxidación para dar 5-bencil-3-bromo-2-nitropiridina se realizó usando el procedimiento de K. Krohn y col., J. Prakt. Chemie 1997, 339, 335-339.

<sup>36</sup>4-Cloro-3-nitropiridina se convirtió en 4-yodo-3-nitropiridina con yoduro sódico y acetona.

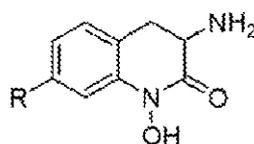
#### Ejemplos 38 - 65: Síntesis de sal trifluoroacetato de 3-amino-7-aryl/heteroaryl-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

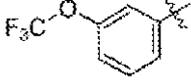
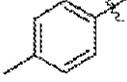
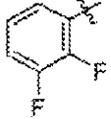
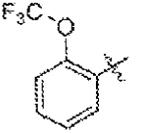
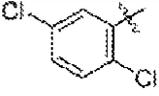
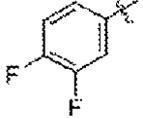
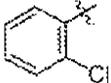
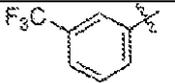
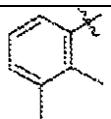
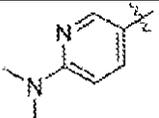
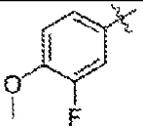
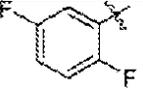


El ácido borónico (0,112 mmol) se trató con bifenil-2-il(di-*tert*-butil)fosfina (0,45 mg, 0,0015 mmol). Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> (0,2 mg, 0,0009 mmol) y KF (13 mg, 0,225 mmol) en una caja de nitrógeno, y el vial de reacción se evacuó y se cargó dos veces con nitrógeno. Se añadió mediante una jeringa una solución de {7-bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (**27/28**) (34,3 mg, 0,075 mmol) en THF seco y desgasificado (0,8 ml), y el vial de reacción se evacuó, se cargó dos veces con nitrógeno y después se agitó a 60 °C durante 18 h. La reacción se concentró, después se repartió entre agua (1,5 ml) y EtOAc (2,5 ml), se agitó vorticialmente, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron por paso a través de un cartucho de extracción en fase sólida (SPE) cargado con sulfato sódico y después se concentraron al vacío. El residuo se mezcló con una solución de TFA en DCM (1:1, 1 ml) y se agitó a TA durante 3 h. La retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se disolvió en MeOH/dicloroetano (1:1, 2,5 ml), se agitó vorticialmente y se cargó sobre una columna SCX SPE (Silicicle, 6 ml, 1 g). El producto se aclaró con MeOH, después se eluyó con una solución 1 N de NEt<sub>3</sub> en MeOH (7,5 ml). Después de la concentración al vacío, el producto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters Sunfire C<sub>18</sub>, 19 x 50 mm, 5 μm; Gradiente: de 95:5 a 5:95 de agua (que contenía TFA al 0,05 %):MeCN (que contenía TFA al 0,05 %) durante 6 min; caudal: 25 ml/min).

Las estructuras de los Ejemplos 38-65 se muestran en la Tabla 2, que también muestra datos de caracterización para los Ejemplos 38-65.

Tabla 2



Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención de HPLC (min) <sup>a</sup>	PM <sup>b</sup>	EM <sup>c</sup>
38		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,03	338,09	339,0
39		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(4-metilfenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,84	268,12	269,1
40		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,77	290,09	291,0
41		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,93	338,09	339,0
42		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,68	254,11	255,0
43		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,97	322,03	322,9
44		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,82	290,09	291,0
45		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,79	288,07	289,0
46		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,97	322,29	323,0
47		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2,3-dimetilfenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,93	282,14	283,1
48		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,02	298,14	299,1
49		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,68	302,11	303,0
50		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,77	290,09	291,0

(continuación)

Ej. Nº	R	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención de HPLC (min) <sup>a</sup>	PM <sup>b</sup>	EM <sup>c</sup>
51		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2-furil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,49	244,08	245,1
52		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,88	288,07	289,0
53		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,01	322,09	323,0
54		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,88	306,06	307,0
55		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(4-isopropilfenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,12	296,15	297,0
56		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,69	284,12	285,0
57		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2-etoxifenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,84	298,13	299,1
58		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,06	322,03	322,9
59		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,74	302,11	303,0
60		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(4-isopropoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,97	312,15	313,0
61		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	2,07	338,09	339,0

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención de HPLC (min) <sup>a</sup>	PM <sup>b</sup>	EM <sup>c</sup>
62		sal trifluoroacetato de 2-(3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)benzonitrilo	1,59	279,1	280,0
63		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(3-metilfenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,85	268,12	269,1
64		sal trifluoroacetato de 3-amino-1-hidroxi-7-(4-metiloxi-3-metilfenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,88	298,13	299,0
65		sal trifluoroacetato de 3-amino-7-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	1,68	296,12	297,0

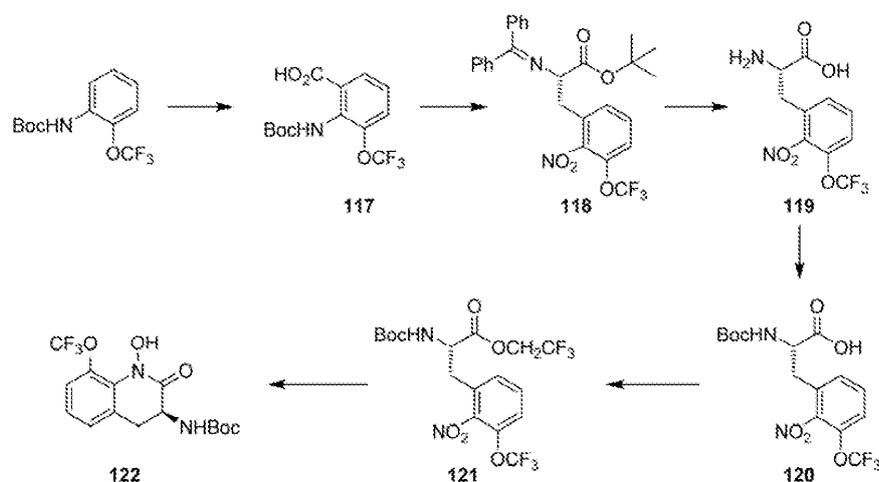
<sup>a</sup>Procedimiento HPLC: Columna: Waters Sunfire C<sub>18</sub>; 3,5 μm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua; Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN; Caudal 2,0 ml/min.

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4 minutos	95 % de B
4-5,5 minutos	100 % de B

<sup>b</sup>Peso Molecular Calculado Exacto

<sup>c</sup>Espectro de masas: ión observado m/z (M + 1).

## 5 Procedimiento A: Síntesis y ciclación de trifluoroetil éster



**Ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(trifluorometoxi)benzoico (117)** Una solución de [2-(trifluorometoxi)fenil]carbamato de *tert*-butilo (139 g, 0,50 mol) en THF seco (900 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de *tert*-BuLi (1,6 M en pentano, 800 ml, 1,28 mol). Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. La solución transparente se añadió a dióxido de carbono sólido, y la mezcla se dejó durante una noche. Se añadió agua (900 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (500 ml) seguido de acidificación a pH 1 con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 500 ml), y los

10

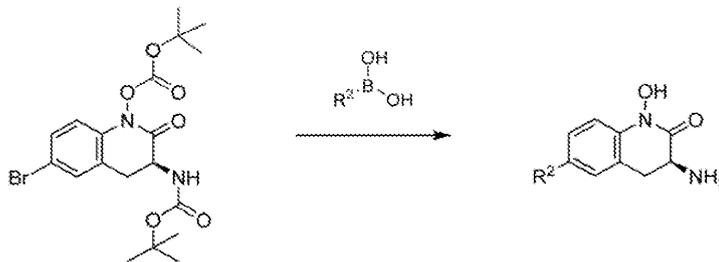
extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración con pentano produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (128 g, 79 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (s, 9H), 7,26 (dd,  $J = 8,1, 8,1$  Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,93 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H).

5 **N-(Difenilmetileno)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalaninato de *terc*-butilo (118)** Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 80 mmol) a una solución de ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(trifluorometoxi)benzoico (117) (7,254 g, 22,58 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío, proporcionando ácido 2-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico, que se disolvió en ácido trifluoroacético (30 ml). Después de la adición de  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (18,3 g, 113 mmol), la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo ácido 2-nitro-3-(trifluorometoxi)benzoico, que después se disolvió en THF (8,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en dos porciones borohidruro sódico (99 %, 2,40 g, 62,8 mmol); después la desaparición del desprendimiento de gas, se añadió gota a gota trifluoruro de boro-eterato de dimetilo (98 %, 5,89 ml, 62,9 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA durante 18 h, después se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta que no se observó desprendimiento de gas adicional. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando [2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenil]metanol. Este residuo en bruto se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió tribromuro de fósforo (97 %, 3,68 ml, 37,9 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA durante 18 h y después se vertió sobre hielo-agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 1-(bromometil)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)benzeno. Este residuo en bruto se convirtió en el compuesto del título usando el procedimiento general expuesto en el Ejemplo 12, proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo (3,67 g, 32 %). CLEM  $m/z$  515,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 3,20-3,31 (m, 2H), 4,23 (dd,  $J = 8,2, 5,1$  Hz, 1 H), 6,68 (d a,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,25-7,43 (m, 9H), 7,59-7,62 (m, 2H).

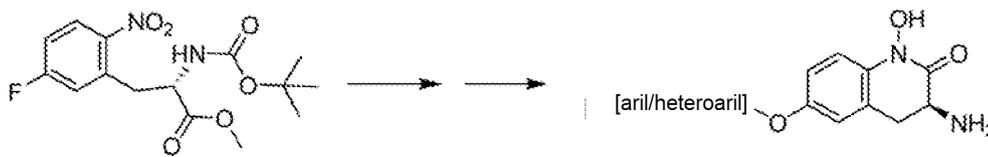
10 **Sal clorhidrato de 2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalanina (119)** Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución de *N*-(difenilmetileno)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalaninato de *terc*-butilo (118) (3,661 g, 7,116 mmol) en diclorometano (10 ml), y la reacción se dejó en agitación durante 18 h. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se diluyó con HCl concentrado (12 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La fase de EtOAc se extrajo con agua (5 x 10 ml), y las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío, dando el producto en forma de un sólido (2,163 g, 92 %). CLEM  $m/z$  295,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,20 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,8, 7,6$  Hz, 1H), 3,34 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,7, 7,3$  Hz, 1H, asumido: parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,28 (dd,  $J = 7,5, 7,5$  Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,72 (dd,  $J = 8,4, 7,9$  Hz, 1H).

15 ***N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (121)** Se suspendió sal clorhidrato de 2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalanina (119) (250,6 mg, 0,758 mmol) en dioxano (3,5 ml)/agua (3,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,368 ml, 2,65 mmol), dando como resultado una solución. Se añadió  $\text{BOC}_2\text{O}$  (199 mg, 0,910 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a TA. Después de 2 h a TA, la mayor parte del dioxano se retiró por evaporación a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta que el pH se redujo a -3. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío, dando *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)fenilalanina (120), que se disolvió en diclorometano (7 ml). Se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (98 %, 0,195 ml, 0,874 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (97 %, 45,7 mg, 0,363 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (99 %, 0,106 ml, 1,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 30 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (170,3 mg, 47 % durante 2 etapas). CLEM  $m/z$  475,4 (M-1), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, **DMSO- $d_6$** )  $\delta$  1,33 (s, 9H), 3,01-3,12 (m, 2H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,69-4,79 (m, 2H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 8,2$  Hz, 1H).

20 **[(3S)-1-Hidroxi-2-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (122)** Se añadió negro de platino (68,6 mg, 0,351 mmol) a una solución de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-nitro-3-(trifluorometoxi)-L-fenilalaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (121) (167,3 mg, 0,351 mmol) en piridina (20 ml). La mezcla se agitó en un agitador Parr a 30 psi (206,84 kPa) con hidrógeno durante 3 h, momento en el que la reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0 % al 45 % en heptano) proporcionó el producto (79,7 mg, 63 %). CLEM  $m/z$  361,5 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,91 (dd a,  $J = 14,7, 14,7$  Hz, 1 H), 3,34 (dd a,  $J = 15, 5$  Hz, 1H), 4,44-4,55 (m, 1H), 5,66 (d a,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H).

**Procedimiento B: Preparación de (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onas 6-sustituido**

5 El ácido borónico apropiado (0,112 mmol) se hizo reaccionar con {(3S)-6-bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo como se ha descrito para la preparación de Ejemplos 38-65, se preparó {(3S)-6-bromo-1-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il}carbamato de *tert*-butilo a partir de 4-bromo-2-(bromometil)-1-nitrobenceno usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 12. Los productos del título se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C<sub>18</sub> 19 x 100, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B a 100 % de B).

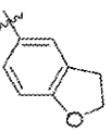
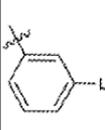
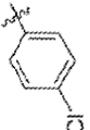
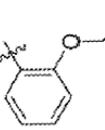
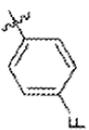
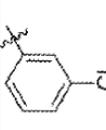
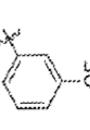
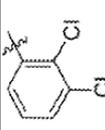
**Procedimiento C: Preparación de (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onas 6-ariloxi y 6-heteroariloxi**

15 El heteroarilo fenol o hidroxi-sustituido requerido (0,225 mmol) se disolvió en THF (0,2 ml), se trató con una solución de *tert*-butóxido potásico en THF (1 N, 0,225 ml, 0,225 mmol), y se agitó a TA durante aproximadamente 10 min. Se añadió una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoro-6-nitro-*L*-fenilalaninato de metilo (51 mg, 0,15 mmol) (preparada a partir de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno usando el procedimiento descrito para la conversión de 3-bromo-2-nitro-5-fenoxipiridina (**64**) en *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(2-nitro-5-fenoxipiridin-3-il)-*L*-alaninato de metilo (**65**) en el Ejemplo 66) en THF (0,3 ml), y la reacción se agitó a 60 °C durante 17 h. Después, se repartió entre agua (1,5 ml) y EtOAc (2,5 ml) con agitación vortical. La fase orgánica se secó por el paso de a través de un cartucho SPE relleno con sulfato sódico. La extracción se repitió dos veces y después el disolvente se retiró de las fases orgánicas combinadas. Este material se mezcló con ácido trifluoroacético al 50 % en diclorometano (1 ml), y la reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se trató con una solución de cloruro de hierro (II) (45 mg, 0,2 mmol) en EtOH (0,5 ml). Se agitó a TA durante 3 h, después se sometió a reparto, secado y se repitió la extracción como se ha descrito anteriormente. La centrifugación fue necesaria en algunos casos para disgregar las emulsiones. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de una placa de filtro Waters Oasis® y después se purificó por HPLC de fase inversa usando uno de los siguientes procedimientos: 1) Columna: Waters Sunfire C<sub>18</sub> 19 x 100 mm, 5 μm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B a 100 % de B, linear; 2) Columna: Waters XBridge C<sub>18</sub> 19 x 100 mm, μm; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH<sub>4</sub>OH al 0,03 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B a 100 % de B, lineal.

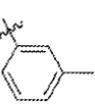
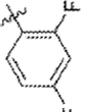
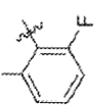
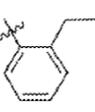
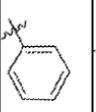
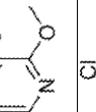
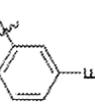
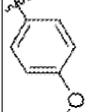
Los Ejemplos 131-171 se prepararon usando estos Procedimientos; los datos de caracterización para estos Ejemplos se proporcionan en las Tablas 3 y 4.



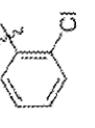
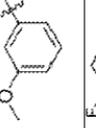
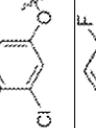
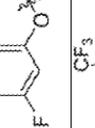
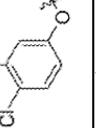
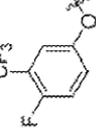
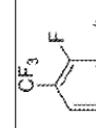
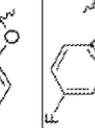
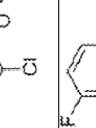
(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Proc. de Prep.	Tiempo de Retención por HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
138		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,64 <sup>1</sup>	296,12	375,4 <sup>5</sup>
139		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,66 <sup>1</sup>	272,10	351,4 <sup>5</sup>
140		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(4-clorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,74 <sup>1</sup>	288,07	367,3 <sup>5</sup>
141		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2-etoxifenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,65 <sup>1</sup>	298,13	377,5 <sup>5</sup>
142		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,66 <sup>1</sup>	272,10	351,3 <sup>5</sup>
143		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,73 <sup>1</sup>	288,07	367,4 <sup>5</sup>
144		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,78 <sup>1</sup>	322,09	401,4 <sup>5</sup>
145		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2,3-diclorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,78 <sup>1</sup>	322,03	401,4 <sup>5</sup>

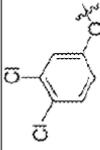
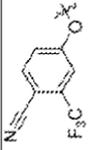
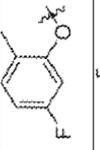
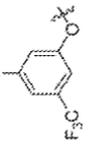
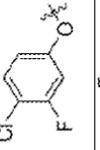
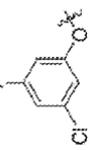
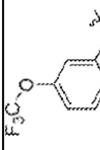
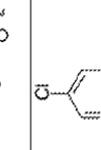
(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Proc. de Prep.	Tiempo de Retención por HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
146		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(3-metilfenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,65 <sup>1</sup>	268,12	347,5 <sup>5</sup>
147		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,68 <sup>1</sup>	290,09	369,4 <sup>5</sup>
148		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2,6-difluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,65 <sup>1</sup>	290,09	291,4
149		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2-etilfenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,76 <sup>1</sup>	282,14	361,4 <sup>5</sup>
150		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,64 <sup>1</sup>	254,11	333,3 <sup>5</sup>
151		sal trifluoroacetato de (3S)-amino-1-hidroxi-6-(2-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,54 <sup>1</sup>	285,11	364,4 <sup>5</sup>
152		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,72 <sup>1</sup>	306,06	385,4 <sup>5</sup>
153		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,64 <sup>1</sup>	284,12	363,6 <sup>5</sup>

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Proc. de Prep.	Tiempo de Retención por HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
154		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,70 <sup>1</sup>	288,07	367,1 <sup>5</sup>
155		sal trifluoroacetato de (3S)-amino-1-hidroxi-6-(3-metoxifenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	B	0,65 <sup>1</sup>	284,12	363,4 <sup>5</sup>
156		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,28 <sup>2</sup>	322,05	323,1
157		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-2,5-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,11 <sup>2</sup>	306,08	307,1
158		sal trifluoroacetato de (3S)-1-3-amino-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,50 <sup>2</sup>	372,05	373,0
159		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,39 <sup>2</sup>	356,08	357,1
160		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,37 <sup>2</sup>	356,08	357,0
161		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,22 <sup>2</sup>	322,05	323,1
162		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3,4-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,18 <sup>2</sup>	306,08	307,1

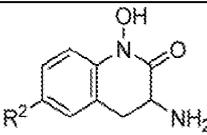
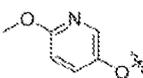
(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Proc. de Prep.	Tiempo de Retención por HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
163		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,41 <sup>2</sup>	338,02	339,0
164		sal trifluoroacetato de 4-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]oxi]-2-(trifluorometil)benzonitrilo	C	2,27 <sup>2</sup>	363,08	364,0
165		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,23 <sup>2</sup>	302,11	303,1
166		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,41 <sup>2</sup>	356,08	357,1
167		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(4-cloro-3-trifluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,29 <sup>2</sup>	322,05	323,1
168		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-6-(3-cloro-5-trifluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,27 <sup>2</sup>	322,05	323,1
169		sal trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	2,35 <sup>2</sup>	354,08	355,1
170		sal amonio de (3S)-3-amino-6-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	C	1,83 <sup>2</sup>	305,06	306,0 308,0

(continuación)

Ej. N°	R	Nombre IUPAC	Proc. de Prep.	Tiempo de Retención por HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
1.		Procedimiento HPLC: Columna: Waters Acquity HSS T3; 1,8 µm, 2,1 x 50 mm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B <sup>2</sup> a 98 % de B, lineal durante 1,8 min, mantenido al 95 % de B a 2,0 min; Caudal 1,3 ml/min.				
2.		Procedimiento HPLC: Columna: Waters Atlantic dC <sub>18</sub> ; 5 µm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B <sup>3</sup> a 95 % de B, lineal durante 4,0 min, mantenido a 95 % de B a 5,0 min; Caudal 2,0 ml/min.				
3.		Peso Molecular Calculado Exacto.				
4.		Espectro de masas: ión observado <i>m/z</i> (M+1).				
5.		[(M+ DMSO)+1]				

Tabla 4

						
Ej. N°	R <sup>2</sup>	Nombre IUPAC	Procedimiento de Prep.	Tiempo de Ret. HPLC (min)	PM <sup>3</sup>	EM <sup>4</sup>
171		sal amonio 3-amino-1-hidroxi-6- [(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-3,4- dihidroquinolin-2(1H)-ona	Ej. 89 <sup>1</sup>	1,80 <sup>2</sup>	301,11	302,2
<p><sup>1</sup> La purificación de este compuesto se realizó usando HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C<sub>18</sub>, 5 μm; Fase móvil A: NH<sub>4</sub>OH al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: NH<sub>4</sub>OH al 0,03 % en MeCN (v/v); Gradiente: del 10 % al 100 % de B.</p> <p><sup>2</sup> Procedimiento HPLC: Columna: Waters Atlantis dC<sub>18</sub>; 5 μm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A. TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en MeCN (v/v); Gradiente: 5 % de B a 95 % de B, lineal durante 4,0 min, mantenido a 95 % de B a 5,0 min; Caudal 2,0 ml/min.</p> <p><sup>3</sup> Peso Molecular Calculado Exacto.</p> <p><sup>4</sup> Espectro de masas: ión observado <i>m/z</i> (M+1).</p>						

5 Los compuestos mostrados en la Tabla X, dada a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, haciendo cambios no críticos bien conocidos por los expertos en la síntesis orgánica.

Tabla X

Ej. N°	Nombre IUPAC
172	(3S)-3-amino-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
173	2-{[(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}-5-metoxibenzonitrilo
174	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(2-metoxifenoxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
175	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(4-metoxifenoxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
176	(3S)-3-amino-6-(3,4-diclorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
177	(3S)-3-amino-6-(2-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
178	(3S)-3-amino-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
179	(3S)-3-amino-6-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
180	(3S)-3-amino-6-(3-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
181	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
182	(3S)-3-amino-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
183	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[2-(metilsulfonil)fenoxi]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
184	2-{1(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}benzonitrilo
185	3-{{{(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}benzonitrilo
186	4-{{{(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}benzonitrilo

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
187	(3S)-3-amino-6-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-iloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
188	(3S)-3-amino-6-(4-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
189	(3S)-3-amino-6-hidroxi-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
190	(3S)-3-amino-6-(3-etilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
191	(3S)-3-amino-6-(2-clorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
192	(3S)-3-amino-6-(2,3-dimetilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
193	(3S)-3-amino-6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
194	(3S)-3-amino-6-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
195	(3S)-3-amino-6-(2-cloro-4-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
196	(3S)-3-amino-6-(3,5-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
197	5-[[[(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi]-2-fluorobenzonitrilo
198	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[2-(trifluorometil)fenoxi]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
199	(3S)-3-amino-6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
200	(3S)-3-amino-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
201	(3S)-3-amino-6-(3,4-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
202	(3S)-3-amino-6-(2,6-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
203	(3S)-3-amino-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
204	3-amino-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
205	3-amino-6-(2,3-difluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
206	3-amino-6-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
207	2-[[[(6S)-8-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo
208	4-[[[(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi]-3-fluorobenzonitrilo
209	4-[[[(6S)-6-amino-8-hidroxi-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi]-2-clorobenzonitrilo
210	(3S)-3-amino-6-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
211	(3S)-3-amino-6-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
212	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[2-(tetrahydrofurano-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1 <i>H</i> )-ona
213	(3S)-3-amino-6-(anilinetil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
214	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
215	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
216	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(piperidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
217	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
218	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(fenil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
219	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(piridin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
220	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(4-metilpirimidin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
221	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-([metil[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
222	3-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metil](metil)amino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo
223	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(3-metilisoxazol-5-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
224	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-([metil[3-(trifluorometil)fenil]amino]metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
225	(3S)-3-amino-6-[[ciclobutil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
226	2-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metil](metil)amino]benzonitrilo
227	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(6-metilpiridin-3-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
228	(3S)-3-amino-6-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il](etil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
229	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-([metil[2-(trifluorometoxi)fenil]amino]metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
230	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-([metil[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
231	4-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metil](metil)amino]benzonitrilo
232	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
233	2-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,3,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metil](metil)amino]-4-clorobenzonitrilo
234	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(piridazin-3-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
235	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[isoxazol-3-il(metil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
236	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[2-metoxifenil(metil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
237	(3S)-3-amino-6-[[3-clorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
238	(3S)-3-amino-6-[[2,6-difluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
239	3-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metil](metil)amino]benzonitrilo
240	(3S)-3-amino-6-[[3,5-difluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
241	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(5-metilpiridin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
242	dihidroquinolin-2(1H)-ona
243	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(6-metilpiridin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
244	(3S)-3-amino-6-[[4-clorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
245	(3S)-3-amino-6-[[2-clorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
246	(3S)-3-amino-1-hidroxi-8-[[metil[3-metilpiridin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
247	(3S)-3-amino-6-[[3,4-diclorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
248	(3S)-3-amino-6-[[4-fluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
249	(3S)-3-amino-6-[[3-cloro-4-fluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
250	(3S)-3-amino-6-[[4-cloro-2-fluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
251	(3S)-3-amino-6-[[3-cloro-2-fluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
252	(3S)-3-amino-6-[[3-fluorofenil(metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
253	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[isoxazol-4-(metil)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
254	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(5-metilpirimidin-2-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
255	(3S)-3-amino-6-[[2,3-difluorofenil](metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
256	(3S)-3-amino-6-[[2-cloro-4-fluorofenil](metil)amino]metil]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
257	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-([metil[2-(trifluorometil)fenil]amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
258	(3S)-3-amino-6-[[2-cloro-6-fluorofenil](metil)amino]metil]-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
259	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-[[metil(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
260	3-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-iloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
261	3-amino-1-hidroxi-6-[[5-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
262	6-(3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]-2-metilnicotinonitrilo
283	2-[[3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]-4-metilnicotinonitrilo
264	3-amino-1-hidroxi-6-(quinolin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
265	2-[[3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]-6-metilnicotinonitrilo
266	3-amino-1-hidroxi-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
267	3-amino-1-hidroxi-6-(quinazolin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
268	3-amino-6-[[3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
269	metil 6-[[3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]nicotinato
270	3-amino-1-hidroxi-6-(pirimidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
271	3-amino-1-hidroxi-6-[[6-metilpirimidin-4-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
272	3-amino-1-hidroxi-6-[[4-metilpirimidin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
273	3-amino-6-[[6-etilpirimidin-4-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
274	3-amino-6-[[5-cloro-6-etilpirimidin-4-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
275	2-[[3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]-4,6-dimetilnicotinonitrilo
276	3-amino-1-hidroxi-6-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
277	3-amino-1-hidroxi-6-(quinolin-2-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
278	3-amino-1-hidroxi-6-[[2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
279	3-amino-1-hidroxi-6-[[5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
280	3-amino-1-hidroxi-6-(7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
281	3-amino-1-hidroxi-6-(pirazol[1,5-a]pirimidin-7-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
282	3-amino-1-hidroxi-6-[[9-metil-9H]purin-6-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
283	3-amino-6-[[2,6-dimetilpirimidin-4-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
284	3-amino-6-[[4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
285	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-metilquinoxalin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
286	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
287	3-amino-6-[[3,5-dicloropiridin-2-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
288	3-amino-6-[[5-fluoropirimidin-2-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
289	3-amino-1-hidroxi-6-(pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
290	3-amino-6-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
291	3-amino-6-[[7-fluoroquinazolin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
292	3-amino-6-[[8-fluoroquinazolin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
293	3-amino-6-[[7-fluoroquinazolin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
294	3-amino-6-[[5-etilpirimidin-2-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
295	3-amino-1-hidroxi-6-(pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
296	3-amino-6-[[5-cloropirimidin-2-il]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
297	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-metilisoxazolo[4,5- <i>d</i> ]pirimidin-7-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
298	3-amino-1-hidroxi-6-[[6-metil[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-7-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
299	3-amino-1-hidroxi-6-[[metilpirimidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
300	3-amino-6-[[5-etilpirimidin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
301	3-amino-6-[[5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
302	3-amino-6-[[2-etil-5-fluoropirimidin-4-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
303	3-amino-1-hidroxi-6-(imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-5-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
304	4-[[3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi]quinolin-6-carbonitrilo
305	3-amino-1-hidroxi-6-(imidazol[1,2- <i>b</i> ]piridazin-3-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
306	3-amino-1-hidroxi-6-(pirazin-2-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
307	3-amino-6-[[3,6-dimetilpirazin-2-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
308	3-amino-1-hidroxi-6-[[1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
309	3-amino-1-hidroxi-6-[[2-metilpiridin-4-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
310	3-amino-1-hidroxi-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
311	3-amino-6-[[1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
312	3-amino-6-(6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>b</i> ]piridin-2-il)oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
313	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-isopropilpirazin-2-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
314	3-amino-1-hidroxi-6-(6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i> ]piridin-7-il)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
315	3-amino-6-[[5-ciclopropilpiridin-2-il]oxi]-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
316	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
317	3-amino-1-hidroxi-6-[[3-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona
318	3-amino-1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
319	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-(oxetan-3-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
320	(3S)-amino-1-hidroxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
321	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
322	(3S)-amino-1-hidroxi-7-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
323	(3S)-3-amino-7-(ciclopentiloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
324	(3S)-3-amino-7-(ciclopropiloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
325	(3S)-amino-1-hidroxi-7-[(1R)-1-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
326	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-[(1S)-1-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
327	(3S)-3-amino-7-(ciclohexil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
328	(3S)-3-amino-7-(difluorometoxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
329	(3S)-3-amino-7-(ciclobutiloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
330	(3S)-3-amino-7-(ciclopropiloxi)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
331	(7S)-7-amino-2-bencil-5-hidroxi-7,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6(5H)-ona
332	(7S)-7-amino-5-hidroxi-2-fenoxi-7,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-6(5H)-ona
333	(7S)-7-amino-5-hidroxi-2-fenoxi-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-6(5H)-ona
334	(7S)-7-amino-2-bencil-5-hidroxi-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-6(5H)-ona
335	(3S)-3-amino-6-bencil-8-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
336	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(fenilsulfonyl)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
337	(3S)-3-amino-7-ciclobutil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
338	(3S)-3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo
339	(3S)-3-amino-6-ciclobutil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
340	(3S)-3-amino-6-ciclopentil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
341	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
342	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(metilsulfonyl)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
343	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
344	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
345	(3S)-3-amino-7-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
346	(3S)-3-amino-7-ciclobutil-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
347	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
348	(3S)-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
349	(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
350	(3S)-3-amino-6-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
351	(3S)-3-amino-6-ciclobutil-1-hidroxi-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(continuación)

Ej. N°	Nombre IUPAC
352	(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
353	(3S)-3-amino-7-(trifluorometil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Los compuestos mostrados en la Tabla Y, dada a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, haciendo cambios no críticos bien conocidos por los expertos en la síntesis orgánica.

5

Tabla Y

Ej. N°	Nombre IUPAC
354	(3S)-3-amino-1-[(metilcarbamoil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
355	(3S)-3-amino-1-[(etilcarbamoil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
356	(3S)-3-amino-1-[(isopropilcarbamoil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
357	(3S)-3-amino-1-[ciclopropilcarbamoil]oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
358	(3S)-3-amino-1-[(terc-butilcarbamoil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
359	(3S)-3-amino-1-[(morfolin-4-ilcarbonil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
360	(3S)-3-amino-1-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
361	(3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-7-isopropoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
362	(3S)-3-amino-1-(dimetilcarbamoil)oxi]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
363	(3S)-3-amino-6-bencil-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
364	3-(((3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil)benzonitrilo
365	(3S)-3-amino-6-bencil-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Los compuestos mostrados en la Tabla Z, dada a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se prepararon como se describe a continuación.

Tabla Z

Ej. N°	Nombre IUPAC	Síntesis
366	(3S)-3-amino-1-(benciloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	Sintetizada por tratamiento de [(3S)-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo ( <b>95</b> ) con alcohol bencílico, azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo y trifetilfosfina en CHCl <sub>3</sub> a 50 °C seguido de tratamiento del producto en bruto resultante con TFA.
367	(3S)-3-amino-1-(piridin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	Sintetizada de forma similar al Ejemplo 366, usando piridin-2-il metanol.
368	(3S)-3-amino-1-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	Sintetizada de forma similar al Ejemplo 73 por reacción de ( <b>95</b> ) con trimetilacetilo cloruro y trietilamina en acetonitrilo y la posterior retirada de BOC usando TFA en diclorometano.
369	(3S)-3-amino-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	Sintetizada de forma similar a los Ejemplos 366 y 368 usando 4-hidroximetil-5-metil-[1,3]dioxol-2-ona.

10

Ensayo de inhibición de los espectros de KAT II

La formación de ácido quinurénico (KYNA) se evalúa indirectamente mediante una disminución de la absorbancia lumínica a 370 nm (DO370) en tanto el sustrato L-quinurenina (KYN) se convierte en KYNA por la enzima KAT II (hKAT II) humana. Por lo tanto, un inhibidor podría inhibir la disminución de la DO370.

- 5 El protocolo se realizó colocando los siguientes reactivos en una placa Costar negra de 384 pocillos (30 µl de volumen total de ensayo/pocillo):
- 10 µl de compuesto concentrado 3x;
  - 10 µl de mezcla de sustrato concentrada 3x (BGG (Sigma G-5009); L-quinurenina 3 mM en Tris Acetato 150 mM (Sigma K3750); ácido α-cetoglutarico 3 mM en Tris Acetato 150 mM (Sigma K3750); y piridoxal 5-fosfato (PLP) 210 µM en Tris Acetato 150 mM (Sigma K3750)); y
  - 10 µl de enzima concentrada 3x (enzima 15 nM en Tris Acetato 150 mM con el 0,3 % de suero bovino)
- 10

Se sellaron las placas y se incubaron a 37 °C durante 15-20 h antes de leer la DO370 en un lector de placas SpectraMax Plus. Se generaron las CI<sub>50</sub> comparando la eficacia de los compuestos a lo largo de un intervalo de concentraciones para inhibir una reducción del valor relativo de DO370 al ensayar pocillos con DMSO añadida en lugar del compuesto concentrado. Los datos para los Ejemplos pueden encontrarse en las Tablas 5 y 6.

15

Tabla 5

Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)
1	52,7*	23	65,3*	45	235
2	23,4	24	50	46	128
3	204*	25	48,4	47	118
4	37,5 <sup>†</sup>	26	88*	48	523
5	131*	27	51,9	49	105
6	25,4*	28	1330	50	103
7	3280	29	10,5	51	101
8	608*	30	23,7	52	139
9	2230*	31	49,7	53	206
10	73,7*	32	35,9	54	137
11	121	33	33	55	141
12	379	34	35,6	56	91,1
13	57,3	35	49,2*	57	102
14	270*	36	79,3	58	174
15	11,1	37	34,1	59	156
16	22,7	38	133	60	161
17	95,1	39	136	61	162
18	139*	40	122	62	135
19	3040*	41	257	63	113
20	127	42	101	64	141
21	46,2	43	133	65	155
22	45,2	44	118		

\* El valor de CI<sub>50</sub> representa la media geométrica de 2-9 determinaciones de la CI<sub>50</sub>.

<sup>†</sup> El valor de CI<sub>50</sub> representa la media geométrica de 74 determinaciones de la CI<sub>50</sub>.

Tabla 6

Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)
66	23.1*	70	24,6*	74	151*
67	42,1*	71	22,7 <sup>†</sup>	75	35,2
68	42,7*	72	N/A	76	34,6
69	43,3*	73	1090	77	80,1

(continuación)

Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)	Nº de Ej.	CI <sub>50</sub> de KATII (nM)
78	17,3*	110	983*	142	102*
79	29,5*	111	45,2*	143	96,0
80	31,1*	112	49,3*	144	145
81	212*	113	301*	145	179
82	41,1*	114	37,0*	146	78,6
83	39,7*	115	52,7*	147	75,6
84	41,1*	116	51,9*	148	76,1
85	39,9*	117	53,7*	149	118
86	65,0*	118	1270*	150	96,7*
87	40,9*	119	41,1*	151	63,6*
88	20,9*	120	61,9*	152	94,0
89	36,4*	121	N/A	153	162
90	355*	122	N/A	154	96,5
91	36,2	123	N/A	155	136*
92	51,3*	124	35,1	156	86,7*
93	35,6*	125	17,2	157	68,5*
94	43,9*	126	30,9	158	126*
95	35,9*	127	28,2	159	109*
96	49,6*	128	25,5*	160	101*
97	313*	129	49,1	161	54,0*
98	31,9*	130	1570	162	46,7*
99	19,8*	131	246	163	60,0"
100	103*	132	121	164	42,2*
101	39,7*	133	86,8*	165	96,6*
102	68,6*	134	199	166	128*
103	77,5*	135	116	167	105 <sup>†</sup>
104	307*	136	129	168	54,3*
105	68,1*	137	69,0	169	123*
106	49,2*	138	156	170	28,9*
107	56,7*	139	66,1	171	42,8
108	70,1*	140	252		
109	288*	141	283		

\*El valor de CI<sub>50</sub> representa la media geométrica de 2-3 determinaciones de la CI<sub>50</sub>.†El valor de IC<sub>50</sub> representa la media geométrica de 4-9 determinaciones de la CI<sub>50</sub>.5 Datos del Profármaco *in vivo*Perros

Las sustancias de ensayo (Ejemplos 4 y 71-73) se administraron por alimentación oral forzada a grupos de dos perros. El Ejemplo 71 también se administró por vía intravenosa. Las características de los animales de experimentación se dan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de los perros de experimentación usados en el estudio

Especie	Perro
Raza	Beagle
Número y sexo	2 machos
Edad aproximada	4-6 años
Peso corporal aprox.	9 - 12 kg al inicio del tratamiento
Fuente	Marshall Farms

5 Se tomaron muestras de sangre en diversos tiempos después de la administración y se remitieron al análisis para el fármaco parental (Ejemplo 71) y el profármaco (Ejemplos 72 y 73) usando un ensayo de LC-MS-MS. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los datos analíticos del plasma se determinaron usando Watson LIMS 7.2.003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Los resultados se proporcionan en la Figura 1 y las Tablas 6, 9, 10, y 11.

Tabla 8. Farmacocinética del Ejemplo 71 en perros después de la administración por vía oral del Ejemplo 71 (2 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Perro 1	Sujeto: Perro 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	25,4	15,4	20,4
T <sub>máx</sub> (h)	0,25	0,25	0,25
T <sub>1/2</sub> (h)	0,439	0,299	0,369
ABC (ng•h/ml)	10,3	12,2	11,3
ABC Extrap (ng•h/ml)	10,7	12,5	11,6
% de ABC Extrap	3,44	2,35	2,9
F (%) <sup>a</sup>	1,0	13	12

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 247 ng•h/ml del Ejemplo 71 en perros después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,5 mg/kg.

10 Tabla 9 Farmacocinética del Ejemplo 71 en perros después de la administración por vía oral del Ejemplo 72 (1 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Perro 1	Sujeto: Perro 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	12,5	17,2	14,9
T <sub>máx</sub> (h)	0,5	1,0	0,75
T <sub>1/2</sub> (h)	1,60	1,58	1,59
ABC (ng•h/ml)	30,0	46,3	38,2
ABC Extrap (ng•h/ml)	31,5	49,0	40,3
% de ABC Extrap	4,80	5,48	5,14
F (%) <sup>a</sup>	6,4	9,9	8,1

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 247 ng•h/ml del Ejemplo 71 en perros después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,5 mg/kg.

Tabla 10. Farmacocinética del Ejemplo 72 en perros después de la administración por vía oral del Ejemplo 72 (1 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Perro 1	Sujeto: Perro 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	142	248	195
T <sub>máx</sub> (h)	0,5	1	0,75
T <sub>1/2</sub> (h)	2,31	1,94	2,13
ABC (ng•h/ml)	402	721	562
ABC Extrap (ng•h/ml)	455	790	623
% de ABC Extrap	11,7	8,77	10,2
F (%) <sup>a</sup>	38	54	46

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 497 ng•h/ml del Ejemplo 72 en perros después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 72 a 0,47 mg/kg.

5 Tabla 11. Farmacocinética del Ejemplo 4 y 73 en perros (n = 2) después de la administración por vía oral

Nº de Ej.	Dosis (Ej. 4 eq) (mg/kg)	ABC/dosis (ng•h/ml)	Aumento de la ABC frente a la administración de Ej. 4	T <sub>½</sub> (h)
4	1	27,9	1,0	0,5
73	1	1130	41	2,7

#### Monos

Las sustancias de ensayo (Ejemplos 4 y 71-73) se administraron por alimentación oral forzada a dos grupos de monos. Las características de los animales de experimentación se dan en la Tabla 12.

10 Tabla 12. Características de los monos de experimentación usados en el estudio

Especie	Mono
Raza	Tití
Número y sexo	2 machos
Edad aproximada	3 años
Peso corporal aprox.	3,5 - 8,1 kg al inicio del tratamiento
Fuente	Charles River Labs -BRF

15 Se tomaron muestras de sangre en diversos tiempos después de la administración y se remitieron al análisis para el fármaco parental (Ejemplos 4 y 71) y el profármaco (Ejemplos 72 y 73) usando un ensayo de LC-MS-MS. Los niveles plasmáticos del Ejemplo 72 estuvieron por debajo del límite de cuantificación en todos los puntos temporales. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los datos analíticos del plasma se determinaron usando Watson LIMS 7.2.003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Los resultados se proporcionan en la Figura 2 y las Tablas 6, 14 y 15.

Tablas 13. Farmacocinética del Ejemplo 71 en monos después de la administración por vía oral del Ejemplo 71 (3 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Mono 1	Sujeto: Mono 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	44	62,8	53,4
T <sub>máx</sub> (h)	0,25	0,5	0,38
T1/2 (h)	1,04	0,734	0,882
ABC (ng•h/ml)	55,5	134	94,8
ABC Extrap (ng•h/ml)	56,7	134	954
% de ABC Extrap	2,19	0,366	1,28
F (%) <sup>a</sup>	2,2	4,2	3,2

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 476 ng•h/ml del Ejemplo 71 en monos después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 5 mg/kg.

5 Tabla 14. Farmacocinética del Ejemplo 71 en monos después de la administración por vía oral del Ejemplo 72 (3 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Mono 1	Sujeto: Mono 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	306	635	471
T <sub>máx</sub> (h)	1	1	1
T1/2 (h)	1,00	0,794	0,896
ABC (ng•h/ml)	440	636	538
ABC Extrap (ng•h/ml)	444	637	541
% de ABC Extrap	0,95	0,189	0,569
F (%) <sup>a</sup>	16	22	19

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición a 476 ng•h/ml del Ejemplo 71 en monos después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,5 mg/kg.

Tabla 15. Farmacocinética del Ejemplo 4 en monos después de la administración por vía oral del Ejemplo 4 (10 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Mono 1	Sujeto: Mono 2	Sujeto: Mono 3	Sujeto: Mono 4	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	200	340	206	133	220
T <sub>máx</sub> (h)	1,0	0,25	0,5	1,0	0,69
T1/2 (h)	0,78	0,82	0,68	0,63	0,73
ABC (ng•h/ml)	184	239	141	159	181
ABC Extrap (ng•h/ml)	188	247	144	163	186
% de ABC Extrap	2,28	3,05	1,96	2,56	2,46
F (%) <sup>a</sup>	2,1	2,8	1,6	1,8	2,1

10 <sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 265 ng•h/ml del Ejemplo 4 en monos después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,3 mg/kg.

Tabla 16. Farmacocinética del Ejemplo 4 en monos después de la administración por vía oral del Ejemplo 73 (10 mg/kg activos)

Parámetro	Sujeto: Mono 1	Sujeto: Mono 2	Media
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	2340	1910	2130
T <sub>máx</sub> (h)	1,0	1,0	1,0
T <sub>1/2</sub> (h)	1,0	1,04	0,94
ABC (ng•h/ml)	4450	3650	4050
ABC Extrap (ng•h/ml)	4470	3690	4080
% de ABC Extrap	0,432	0,95	0,691
F (%) <sup>a</sup>	50,6	41,8	46

<sup>a</sup>Calculado usando la ABC de la exposición de 265 ng•h/ml del Ejemplo 4 en monos después de la administración por vía intravenosa del Ejemplo 71 a 0,3 mg/kg.

## 5 Ratas

Sustancias de ensayo (Ejemplos 4, 73, y 366-369) se administraron por alimentación oral forzada a dos grupos de tres ratas. Las características de los animales de experimentación se dan en la Tabla 17.

Tabla 17. Características de los monos de experimentación usadas en el estudio

Especie	Rata
Raza	Wistar-Han
Número y sexo	3 machos
Peso corporal aprox.	220-240 g
Fuente	Charles River Labs -BRF

- 10 Se tomaron muestras de sangre en diversos tiempos después de la administración y se analizaron para el fármaco parental (Ejemplo 4) y el profármaco (Ejemplos 73 y 366-369) usando un ensayo de LC-MS-MS. Los parámetros farmacocinéticos derivados de los datos analíticos del plasma se determinaron usando Watson LIMS versión 7.2.003 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Los resultados se proporcionan en la Tabla 18.

Tabla 18. Farmacocinética del Ejemplo 4 en ratas después de la administración por vía oral de los profármacos

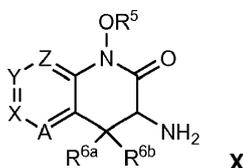
Nº de Ej.	Dosis (Ej. 4 eq) (mg/kg)	ABC/dosis (ng•h/ml)	Aumento de la ABC frente a la administración de Ej. 4	T <sub>½</sub> (h)
4	10	18	1,0	2,48
73	1	425,0	24,0	1,04
366	10	29	0,2	1,09
367	7	3,3	0,2	0,45
368	2	13,8	0,8	0,25
369	6	7,7	0,4	0,66

- 15 Cuando se introducen elementos de la presente invención o de la(s) realización(es) ejemplares de la misma, se pretende que los artículos "un", "una", "el", "la", "dicho" y "dicha" signifiquen que existen uno o más de los elementos. Los términos "comprende", "incluye" y "tiene" pretenden ser inclusivos y significan que pueden existir elementos adicionales distintos a los elementos enumerados. Aunque esta invención se ha descrito con respecto a

realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no deben interpretarse como limitaciones de la invención, el alcance de la cual se define por las reivindicaciones anexas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula X:



en la que:

5 A, X, Y y Z se definen como se indica a continuación:

(i) A es N o CR<sup>1</sup>, X es N o CR<sup>2</sup>, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, con la condición de que no más de dos de A, X, Y y Z sean N;

10 (ii) A y X juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene A y X, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;

15 (iii) X e Y juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene X e Y, A es N o CR<sup>1</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; o

(iv) Y y Z juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene Y y Z, A es N o CR<sup>1</sup>, y X es N o CR<sup>2</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>;

20 R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo, alcoxi o ciclopropilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo, CN, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, y NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;

25 R<sup>5</sup> es H, C(=O)R<sup>9</sup>, C(=O)OR<sup>9</sup>, C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o (CH<sub>2</sub>)R<sup>10</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, metilo, halometilo, flúor o metoxi;

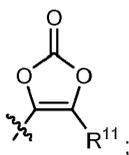
30 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R<sup>7a</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

R<sup>9</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

35 cada R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo, o, cuando R<sup>5</sup> es C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene N de 5 o 6 miembros;

R<sup>10</sup> es



40 R<sup>11</sup> es H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 con la condición de que el compuesto de Fórmula X no sea (3S)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-8-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-

3-amino-6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; *rac*-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; o (3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

5 y con la condición de que el compuesto no sea 3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo; clorhidrato de 3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo; clorhidrato de 7-metoxi-3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxicarboestirilo o clorhidrato de *cis*- o *trans*-3-amino-3,4-dihidro-1-hidroxi-4-metilcarboestirilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>5</sup> es H;

A, X, Y y Z se definen como se indica a continuación:

- 10 (i) A es N o CR<sup>1</sup>, X es N o CR<sup>2</sup>, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, con la condición de que no más de dos de A, X, Y y Z sean N;
- (ii) A y X juntos forman un anillo heteroaromático aromático que contiene N de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene A y X, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en el que el anillo aromático o heteroaromático que contiene N de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;
- 15 (iii) X e Y juntos forman un anillo heteroaromático aromático que contiene N de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene X e Y, A es N o CR<sup>1</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en el que el anillo aromático o heteroaromático que contiene N de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; o
- (iv) Y y Z juntos forman un anillo heteroaromático aromático que contiene N de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene Y y Z, A es N o CR<sup>1</sup>, y X es N o CR<sup>2</sup>, en el que el anillo aromático o heteroaromático que contiene N de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>;
- 20

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, y NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

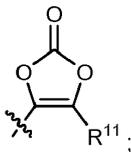
25

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, metilo, halometilo, flúor o metoxi; cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 30 R<sup>5</sup> es C(=O)R<sup>9a</sup>, C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o (CH<sub>2</sub>)R<sup>10</sup>;
- cada R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en el que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo, o, cuando R<sup>5</sup> es C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene N de 5 o 6 miembros;
- 35 R<sup>10</sup> es



R<sup>11</sup> es H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

- 40 (i) A es N o CR<sup>1</sup>, X es N o CR<sup>2</sup>, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, con la condición de que no más de dos de A, X, Y y Z sean N;
- (ii) A y X juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene A y X, Y es N o CR<sup>3</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;
- 45 (iii) X e Y juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene X e Y, A es N o CR<sup>1</sup>, y Z es N o CR<sup>4</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está sustituido con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; o
- (iv) Y y Z juntos forman un anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros condensado al anillo que contiene Y y Z, A es N o CR<sup>1</sup>, y X es N o CR<sup>2</sup>, en la que el anillo aromático, heteroaromático que contiene N o heterocicloalquilo que contiene O de 5 o 6 miembros está
- 50

sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H, halo, alquilo, alcoxi o ciclopropilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son independientemente H, halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo, CN, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, y NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>7a</sup>, en la que cada uno de dicho alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alcoxiarilo, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, alquilariloxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroariloxi, heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, metilo, halometilo, flúor o metoxi; y cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada R<sup>7a</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

X es CR<sup>2</sup>;

Y es CR<sup>3</sup>;

Z es CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, arilalquilo que es bencilo, ariloxi que es fenoxi, o heteroariloxi, en el que dicho arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;

R<sup>3</sup> es H o alcoxi, en el que alquilo puede estar sustituido con uno o más halo;

R<sup>4</sup> es H; y

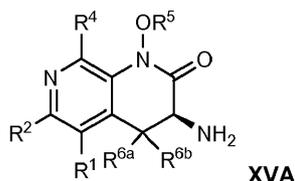
R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son como se han definido en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R<sup>2</sup> es H o bencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>3</sup> es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula XVA:



en la que:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es arilalquilo que es bencilo, ariloxi que es fenoxi, o heteroariloxi, en la que dicho arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo;

R<sup>4</sup> es H;

uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> es H y el otro es H, metilo, fluorometilo, flúor o metoxi; y

R<sup>5</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula XVIA:



en la que:

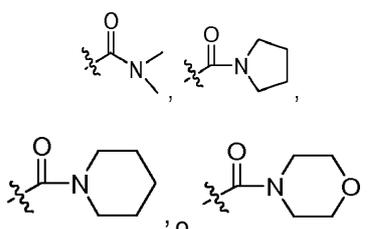
R<sup>2</sup> es arilalquilo que es bencilo o ariloxi, en la que dicho arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino y aminoalquilo; y R<sup>3</sup> es H o alquilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sup>3</sup> es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>5</sup> es C(=O)NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R<sup>5</sup> es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado entre:

15 (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 3-amino-6-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-isopropoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

3-amino-7-etil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

20 3-amino-7-ciclopropil-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-6-cloro-8-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

3-amino-1-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-carbonitrilo;

(3S)-3-amino-8-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

25 (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-1-hidroxi-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-6-fenoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-1-[(dimetilcarbamoil)oxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-6-bencil-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

30 (3S)-3-amino-1-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-5,6-difluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-6-cloro-5-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-8-(difluorometil)-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(3S)-3-amino-6,8-difluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; y

35 3-[[[(3S)-3-amino-1-hidroxi-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]metil]benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (3S)-3-amino-1-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

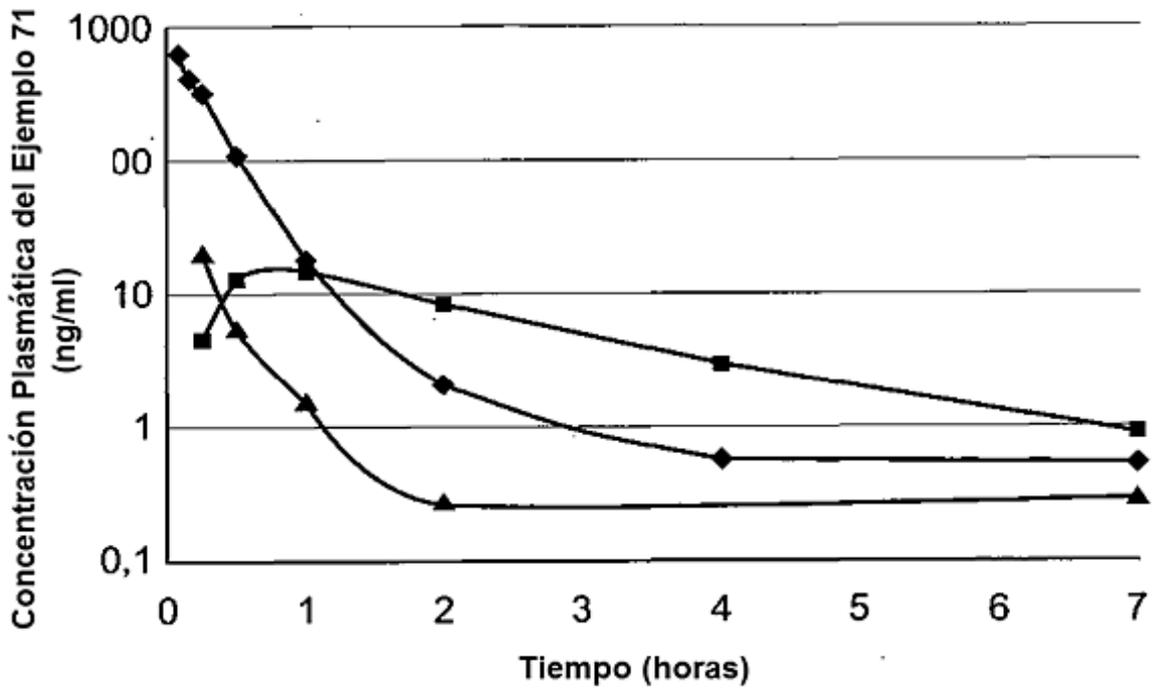
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; ictus; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; alteración cognitiva, incluyendo alteración cognitiva leve; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; retirada de sustancias; psicosis;

5 esquizofrenia; síntomas negativos asociados con la esquizofrenia; autismo, incluyendo los trastornos del espectro autista; trastorno bipolar; depresión, que incluyen pero no se limitan al Trastorno Depresivo Mayor y tratamiento de la depresión resistente; alteración cognitiva asociada con depresión; alteración cognitiva asociada con terapia oncológica; ansiedad; trastornos del estado anímico; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores  
 5 asociados con la evasión de la respuesta inmunitaria; neuralgia del trigémino; pérdida auditiva; acúfenos; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía, trastornos del sueño; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; trastorno de déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento; y trastorno de conducta.

10 16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es seleccionado de (3S)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3R)-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-8-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-7-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-5-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-6-fluoro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; rac-3-amino-1-hidroxi-4-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (3S)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona o (3R)-3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona para su uso en el tratamiento o la  
 15 prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; ictus; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; alteración cognitiva, incluyendo alteración cognitiva leve; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; retirada de sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con la esquizofrenia; autismo, incluyendo los trastornos del espectro autista; trastorno bipolar; depresión, que incluyen pero no se limitan a los Trastornos Depresivos Mayores y el tratamiento de la depresión resistente; alteración cognitiva asociada con depresión; alteración cognitiva asociada con terapia oncológica; ansiedad; trastornos del estado anímico; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con la evasión de la respuesta inmunitaria; neuralgia del trigémino; pérdida auditiva; acúfenos; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía, trastornos del sueño; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; trastorno de déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento y trastornos de la  
 20 conducta.

25 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 en el que la afección es demencia; déficit cognitivo sintomático de la enfermedad de Alzheimer; déficit de atención sintomático de la enfermedad de Alzheimer; demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirios; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje (por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas, o un trastorno de la expresión escrita); trastorno de déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o  
 30 déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.

**FIG. 1**



**FIG. 2**

