

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 327**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2010 E 10800763 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2519505**

54 Título: **Derivados de 8-hidroxiquinolin-7-carboxamida terciaria y usos de los mismos**

30 Prioridad:

29.12.2009 EP 09180902

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

09.07.2015

73 Titular/es:

**POLICHEM SA (100.0%)
50, Val Fleuri
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GAGLIARDI, STEFANIA;
DEL SORDO, SIMONE;
MAILLAND, FEDERICO y
LEGORA, MICHELA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 540 327 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

Derivados de 8-hidroxiquinolin-7-carboxamida terciaria y usos de los mismos

5 La presente invención provee nuevos derivados de 8-hidroxiquinolin-7-carboxamida terciaria y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales son útiles como agentes antifúngicos y un proceso para su preparación. Específicamente, estos compuestos fueron probados contra *Tricophyton Rubrum*, *Tricophyton Mentagrophytes*, *Aspergillus Níger* y *Scopulariopsis brevicaulis*. Muchos de estos compuestos también son activos contra especies *Candida* tales como *Candida Albicans* y *Candida Glabrata*.

Antecedentes de la invención

10 Los hongos patógenos se pueden dividir en dos categorías: los hongos que son capaces de inducir enfermedades en sujetos normales y hongos menos invasivos que son capaces de producir enfermedades sólo en anfitriones críticamente enfermos. En las últimas dos décadas hubo un incremento significativo en la incidencia de infecciones fúngicas oportunistas invasivas y la morbilidad y la mortalidad asociada. Esto se debe principalmente a los grandes avances de la medicina moderna que han incrementado la supervivencia de los pacientes críticos, tales como aquellos de las unidades de cuidados intensivos (UCI) con y catéteres intravasculares y urinarios, nutrición
15 parenteral total y hemodiálisis o conectados a los sistemas de ventilación.

Las especies *Candida* comúnmente causan infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo entre los pacientes en la UCI. La incidencia de hospitalizados en el Reino Unido de candidemia es de aproximadamente 3 por cada 100,000 días de cama, y el 40% al 52% de todos los casos se producen en las UCI (Schelenz S., J. Antimicrob. Chemother. 2008; 61, Suppl 1, 31-34). Este tipo de micosis está asociada frecuentemente con una considerable morbilidad y mortalidad. La rata de mortalidad atribuible es de aproximadamente 38%, aunque puede variar entre 5% y 71%. Durante los últimos años se produjo un incremento de la incidencia de la aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes admitidos en las UCI. La incidencia de la enfermedad varía entre 0.3% a 5.8%, con una rata de mortalidad global que excede al 80% (Trof R. J. et al, Intensive Care Med., 2007; 33, 1694-1703). Los pacientes críticamente enfermos están en riesgo de desarrollar trastornos en inmunorregulación durante su estadía en las UCI, lo que los hace más vulnerables a infecciones por hongos. Se han descrito factores de riesgo, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el uso prolongado de esteroides, enfermedad hepática avanzada, terapia de reemplazo renal crónica, ahogamiento y diabetes mellitus.

Hubo también un incremento dramático en el número de pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los campos de los órganos sólidos y el trasplante de médula ósea, síndrome autoinmunes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y oncología.

Aproximadamente el 40% de la población de trasplante de médula ósea desarrolla una infección fúngica invasiva (Khan S. A., Wingard J. R., Natl. Cancer Inst. Monogr. 2001; 29, 31-36). Las especies *Candida* y *Aspergillus* son los patógenos más comunes responsables por la micosis superficial e invasiva nosocomial en malignidades hematológicas y en pacientes de trasplante de médula ósea. En estos pacientes la mortalidad asociada con la candidosis sistémica es muy alta (50-90%). En lo que respecta a trasplante de órganos sólidos, las complicaciones infecciosas son más frecuentes en pacientes con trasplantes pulmonares. Además del régimen inmunosupresor, la susceptibilidad incrementada se debe principalmente a la constante exposición al ambiente externo. Paralelamente a la intensidad del tratamiento inmunosupresor, puede producirse la infección fúngica invasiva durante los primeros días después de la operación quirúrgica, su frecuencia es más alta en los primeros dos meses y disminuye después de 6 meses pero puede ocurrir también años después del trasplante (Hamacher J. et al, Eur. Respir. J., 1999; 13, 180-186).

Las infecciones fúngicas invasivas también son frecuentes en otro tipo de trasplante de órganos sólidos tales como trasplantes de riñón y de hígado para los cuales se reportó la incidencia del 5 al 50% (Dictar M. O. et al, Med Mycol., 2000; 38 Suppl. 1, 251-258).

45 Las micosis son una de las principales causas de morbilidad en pacientes con SIDA y la incidencia y severidad de estas infecciones se incrementan con la progresión de la enfermedad y el consiguiente deterioro de la inmunidad mediada por células T. La incidencia de las diferentes micosis está estrechamente relacionada con los hongos oportunistas endémicos presentes en la zona de residencia. Hablando en general las micosis más frecuentes que afectan a los pacientes con SIDA son histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidiomicosis (Sarosi G. A., Davies S. F., West J. Med., 1996; 164, 335-340).
50

También son extremadamente comunes las infecciones de las mucosas por *Candida*. En pacientes normales todas estas micosis son usualmente limitadas, pero en pacientes inmunodeprimidos se vuelven altamente invasivas lo que resulta en la diseminación progresiva y generalizada.

Además, el incremento de la micosis causada por organismos resistentes a las terapias actuales se hizo evidente en los últimos años. Este fenómeno es particularmente evidente para las infecciones fúngicas causadas por *Candida*

5 *albicans* y fluconazol y otros azoles (Bastert J. et al, Int. J. Antimicrob. Agents, 2001; 17, 81-91). Los fármacos antimicóticos actualmente disponibles no son totalmente satisfactorios debido a su espectro de actividad limitada y a los pesados efectos secundarios asociados con su uso. El fármaco polieno Anfotericina B, por ejemplo, es activo contra *Aspergillus*, *Zygomycete* y otros mohos en cualquier forma, y debido a su toxicidad la dosificación con licencia para el tratamiento de micosis invasiva es de 3-5 mg/kg por día. En pacientes altamente inmunocomprometidos con aspergilosis invasiva, la Anfotericina B liposomal encapsulada, administrada diariamente a 3 mg/kg, dio una respuesta favorable en el 50% de los pacientes y la tasa de supervivencia de 12 semanas del 72% (Cornely O. A. et al, Clin. Infect. Dis., 2007; 44, 1289-1297). El fármaco indujo nefrotoxicidad e hipocalcemia en el 14-16% de los pacientes. Cuando se administra diariamente a 10 mg/kg, la anfotericina B no dio ningún beneficio adicional y causó altas ratas de nefrotoxicidad (31%).

15 Los azoles, introducidos en la segunda mitad de la década de 1970, son los bloqueadores de la síntesis de ergosterol. El uso de los fármacos pertenecientes a esta familia está limitado por su reducido espectro de actividad. El voriconazol, por ejemplo, es más activo que la Anfotericina B para el tratamiento de la aspergilosis invasiva pero no tiene actividad en contra de los zygomycetes (Johnson L. B., Kauffman C. A., Clin. Infect. Dis., 2003, 36, 630-637). El empleo de los azoles también está limitado por la inducción de varios efectos secundarios. Los azoles interactúan con las enzimas p450 de mamíferos dando como resultado interferencia con el metabolismo de otros fármacos y, además, algunos azoles tales como ketoconazol son capaces de bloquear el canal de potasio cardiaco Kv1.5 causando prolongación del intervalo QT y 'torsade de pointes' (Dumaine R., Roy M. L., Brown A. M., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998; 286, 727-735). Las Alilaminas tales como Terbinafina enlazan a e inhiben escualeno epoxidasa dando como resultado un bloque de la síntesis de ergosterol. Estos fármacos son muy potentes contra *Dermatophytes* mientras que su actividad contra las especies *Candida* es muy pobre. En algunos casos el tratamiento con alilaminas es seguido por reacciones cutáneas adversas severas. Un reciente estudio multinacional de casos de control (euroSCAR) (Sidoroff A. et al, Br. J. Dermatol., 2007; 15, 989- 996) reveló que el tratamiento sistémico de Terbinafina está fuertemente asociado con el desarrollo de una pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP). Esta enfermedad se caracteriza por la rápida aparición de muchas pústulas estériles no foliculares, usualmente acompañadas por leucocitosis y fiebre. La AGEP se atribuye generalmente al tratamiento de pacientes con fármacos particulares y parece estar relacionada con una actividad alterada de las células T. El tratamiento con Terbinafina también puede inducir dermatomiositis, una enfermedad autoinmune severa del tejido conectivo caracterizado por eritema, debilidad muscular y fibrosis pulmonar intersticial (Magro C. M. et al, J. Cutan. Pathol., 2008; 35, 74- 81). Además, como una variedad de medicamentos antifúngicos, la Terbinafina puede causar lesiones severas al hígado (Pervez Z. et al, Liver Transpl., 2007; 13, 162- 164).

35 La griseofulvina es un benzofurano introducido en 1960 para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos. El compuesto induce su actividad fungistática interfiriendo con la producción de microtúbulos. La griseofulvina muestra una actividad limitada en el tratamiento de la onicomicosis y con frecuencia causa severos efectos secundarios, tales como náuseas, diarrea, dolor de cabeza, confusión y fatiga (Korting H. C. et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1993; 37, 2064-2068) que pueden causar la interrupción del tratamiento.

Las dos piridonas N-Hidroxi, Ciclopirox olamina y Octopirox, parecen actuar principalmente por quelantes de cationes polivalentes, lo que resulta en la inhibición de las enzimas dependientes de metales. Son empleados contra diferentes infecciones fúngicas pero su uso está limitado al tratamiento tópico.

40 Las equinocandinas (Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina) son lipopéptidos semisintéticos y son los fármacos antimicóticos introducidos más recientemente. Actúan de forma no competitiva por la inhibición de β -(1- 3) – D-glucan sintasa, una enzima esencial para el mantenimiento de la pared celular y se utilizan principalmente para el tratamiento intravenoso de la candidiasis y la aspergilosis invasivas. Son fungicidas contra la levadura, pero solamente fungistática contra los hongos filamentosos; además, son bastante inactivos contra hongos dimórficos tales como *Blastomyces* e *Histoplasma*. Las equinocandinas son generalmente bien toleradas, pero los estudios de reproducción en animales mostraron efectos adversos en el feto. Por esta razón, la FDA lista las equinocandinas como riesgo de embarazo de categoría C (http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Cancidas_PI.pdf; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aug_PI/Mycamine_PI.pdf).

50 La EP1375486 describe una clase genérica y muy amplia de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la integrasa del VIH. Esta amplia clase genérica incluye derivados de 8-hidroxiquinolina sustituidos por una amplia variedad de sustituyentes, por ejemplo, grupos carboxamida sustituidos en la posición 7. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

55 La EP1541558 divulga una clase genérica y muy amplia de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la integrasa del VIH. De hecho, los compuestos específicos divulgados en esta referencia siempre llevan un sustituyente en el anillo de piridilo y preferiblemente son 3-(4-fluorobencil)-8-hidroxiquinolinas. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

La WO98/11073 (US6310211) divulga una clase genérica de compuestos antivirales que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

5 La WO02/30426 divulga una clase genérica de compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. De hecho, la mayoría de los compuestos específicos divulgados en esta referencia llevan un residuo de naftidrinilo. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

10 La WO02/30930 divulga una clase genérica y muy amplia de compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

La US0326330 y la US0326328 divulgan composiciones fungicidas que comprenden una combinación de dos fungicidas, uno de los cuales es un compuesto de quinolina o cinolina. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

15 La WO96/32015 divulga composiciones fungicidas sinérgicas hechas de derivados de quinolina e inhibidores de complejo de citocromo. Ninguno de los compuestos específicos divulgados en esta referencia es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención.

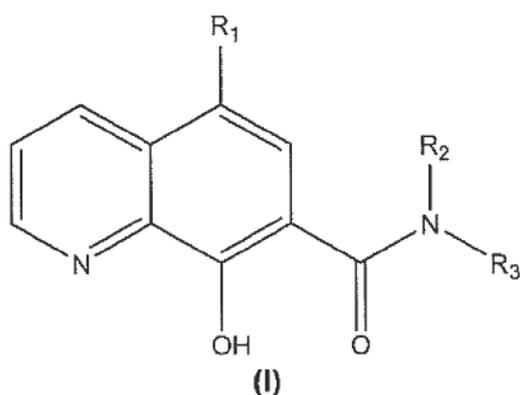
La US6194413 divulga derivados de picolinoilo los cuales son reportados como útiles para el tratamiento de infecciones virales, fúngicas o bacterianas.

20 La EP1669348 divulga agentes antifúngicos definidos por una fórmula muy amplia que incluye ciertas amidas secundarias

De lo descrito anteriormente, es evidente que se ha incrementado dramáticamente la necesidad clínica de fármacos antifúngicos eficaces en los últimos años. Desafortunadamente, los fármacos actualmente disponibles, tales como los divulgados en las referencias citadas anteriormente, no son satisfactorios, debido a su estrecho espectro de acción, propiedades farmacocinéticas y severos efectos secundarios.

25 Descripción de la invención

La presente invención provee particularmente compuestos de la fórmula general (I), dotados con una potente actividad antifúngica



en donde R_1 es:

30 a) -H,

en donde X es:

a) $-(CH_2)_n-$,

b) $-(SO_2)-$,

c) $-(C=O)-$, o

35 d) $-(N-C=O)-$;

en donde Y es:

- a) -O-,
 - b) -S-,
 - c) $-(\text{SO}_2)-$,
 - 5 d) $-(\text{SO}_3)-$,
 - e) $-(\text{C}=\text{O})-$,
 - f) $-(\text{CO}_2)-$,
 - g) $-(\text{CH}_2\text{O})-$, o
 - h) $-(\text{NHSO}_2)-$;
- 10 en donde R_2 y R_3 , independientemente uno de otro, se seleccionan de:
- a) $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquilo, con la condición de que R_2 y R_3 no son ambos metilo,
 - b) $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo,
 - c) $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo,
 - d) $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo,
 - 15 e) $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_6$,
 - f) $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$,
 - g) $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_4\text{R}_5$,
 - h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, o
 - 20 i) h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxilo
- en donde R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, se seleccionan de:
- 25 a) -H,
 - b) $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alquilo,
 - c) $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo,
 - d) $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo,
 - e) $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo,
 - 30 f) $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_6$,
 - g) $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$,
 - h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o
 - 35 j) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos opcionalmente sustituidos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde R_6 es:

- a) -H,
- b) -C₁-C₆ alquilo,
- c) -(CH₂)_n-arilo,
- d) -(CH₂)_n-cicloalquilo, o

5 e) -(CH₂)_n-heterociclo,

en donde n es un entero de 0 a 6;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "C₁-C₆ alquilo" significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono e incluye todos los de los isómeros de hexilo y pentil alquilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "cicloalquilo" significa un anillo cíclico de un alcano seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromático mono- y poli-carbocíclico, en donde los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillos pueden estar fusionados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y bifenilo.

20 El término "heterociclo" (y variaciones del mismo tales como "heterocíclico") se refiere ampliamente a anillos monocíclicos de 4 a 8 miembros, sistemas de anillo bicíclicos de 7 a 12 miembros o un sistema de anillo tricíclico de 11 a 16 miembros, siendo cualquiera de los anillos saturado o insaturado, y el cual consiste de átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de la unión da como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que da como resultado una estructura química estable.

25 El término "heteromonociclo" (y variaciones del mismo tales como "heteromonocíclico") se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros el cual es saturado o insaturado, y que consiste de átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. El anillo heterociclo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión da como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterociclo es un anillo heterociclo aromático puede ser definido "anillo heteroaromático".

30 A menos que se establezca expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "C₆ carbociclo monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

35 El término "sustituido" incluye mono- y poli-sustitución por un sustituyente nombrado en la medida en que tal sustitución individual y múltiple esté permitida químicamente. Por ejemplo, un carbociclo o heterociclo sustituido con más de un sustituyente puede tener múltiples sustituyentes en el mismo átomo del anillo en la medida en que esté permitido químicamente. Un átomo de azufre del anillo en un heterociclo saturado puede, por ejemplo, ser típicamente sustituido con uno (-S(=O)-) o dos grupos oxo (-SO₂-).

40 "Sales o derivados farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales o derivados que poseen la efectividad y propiedades biológicas del compuesto original y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Tales sales incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo, el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, fosfato, sal de sodio, sal de magnesio; tales derivados incluyen los ésteres, los éteres y los N-óxidos.

45 Los compuestos de la presente invención y sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables pueden tener centros asimétricos y pueden darse, excepto cuando se indique específicamente, como mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros individuales, o como enantiómeros, con todas las formas isoméricas incluidas en la presente invención.

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en conexión con las formulaciones que contienen los compuestos de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales formulaciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un animal tal

como un mamífero (por ejemplo, un humano). Preferiblemente, como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora, como la FDA o la EMEA, o listados en la Farmacopea de Estados Unidos o de Europa o de otra farmacopea reconocida generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en los humanos .

5 Preferiblemente en la fórmula (I):

R₁ es:

a) -H,

R₂ y R₃, independientemente uno de otro, se seleccionan de:

a) -C₁-C₆ alquilo, con la condición de que R₂ y R₃ no son ambos metilo,

10 b) -(CH₂)_n-arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo

c) -(CH₂)_n-cicloalquilo,

d) -(CH₂)_n-heterociclo,

e) -(CH₂)_n-OR₆,

f) -(CH₂)_n-CN,

15 g) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, o

20 h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (i) un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxilo;

R₆ es H;

y/o n es un entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 2.

25 Además preferiblemente en la fórmula (I):

R₁ es H;

R₂ y R₃ son diferentes de H y son, independientemente:

a) -C₁-C₆ alquilo, con la condición de que R₂ y R₃ no son ambos metilo,

b) -(CH₂)_n-arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo , o

30 c) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (i) un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados opcionalmente sustituidos o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre;

o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxilo;

35 y/o n es un entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 2.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, R₂ es diferente de R₃. Los compuestos preferidos de la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

8-Hidroxi-N-metil-N-(4-(2-fenilpropan-2-il)bencil)quinolin-2-carboxamida;

N-Bencil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;

40 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona;

- (8-Hidroxiquinolin-7-il)(morfolino)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(piperidin-1-il)metanona;
 8-Hidroxi-N-metil-N-fenetilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(indolin-1-il)metanona;
- 5 N-(Furan-2-ilmetil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 N-(4-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-(4-metoxifenil)-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 10 8-Hidroxi-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-fenilquinolin-7-carboxamida;
 N-(4-Clorofenil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 N-Etil-8-hidroxi-N-fenilquinolin-7-carboxamida;
 N-Ciclohexil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
- 15 8-Hidroxi-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)quinolin-7-carboxamida;
 N-(2-Cianoetil)-N-(furan-2-ilmetil)-8-hidroxiquinolin-7-carboxamida-,
 N-(2-Cianoetil)-8-hidroxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida;
 N-Etil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
- 20 8-Hidroxi-N-metil-N-propilquinolin-7-carboxamida;
 (3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (5-Bromoindolin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(5-nitroindolin-1-il)metanona;
- 25 8-Hidroxi-N-fenil-N-propilquinolin-7-carboxamida-,
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 N-(4-Fluorobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 N-(3-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona;
- 30 (4-*tert*-Butilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (S)-8-Hidroxi-N-metil-N-(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida;
 N-Bencil-8-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)quinolin-7-carboxamida;
 (3,3-Dimetilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 N-(2-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;

- (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-fenilpiperidin-1-il)metanona;
 ((4aS,8S,8aR)-8-Hidroxi-octahidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpiperidin-1-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-fenilpiperidin-1-il)metanona;
- 5 (1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona;
 (R)-8-Hidroxi-N-(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona;
 (2,5-Dimetilpirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 10 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-fenilpirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metilpiperidin-1-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona,
- 15 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-nitroindolin-1-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (5-Bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona;
 (Hexahidro-1H-isoindol-2(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 20 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-isopropil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
- 25 (6-Cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (6-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (2H-Benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona.
- En una realización particularmente preferida, los compuestos de la presente invención se seleccionan de:
- 30 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona (Ejemplo 10);
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona (Ejemplo 6);
 N-(4-Bromofenil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida (Ejemplo 29);
 (Decahidro-1H-carbazol-9(9aH)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 49);
 N-(4-Clorobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida (Ejemplo 56);

(5,7-Difluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 70);

(7-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 61);

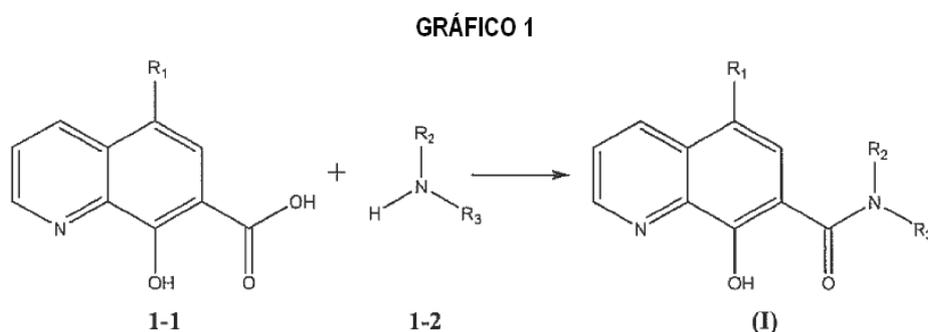
(5-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 71);

(6-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 72);

5 (5-Cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 73);

(2H-Benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona (Ejemplo 74).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante el acoplamiento de ácidos 8-hidroxiquinolin-7-carboxílicos adecuados 1-1 (o ácidos derivados tales como haluros de ácido o ésteres) con las aminas apropiadas 1-2, como se representa por el siguiente Gráfico general 1:



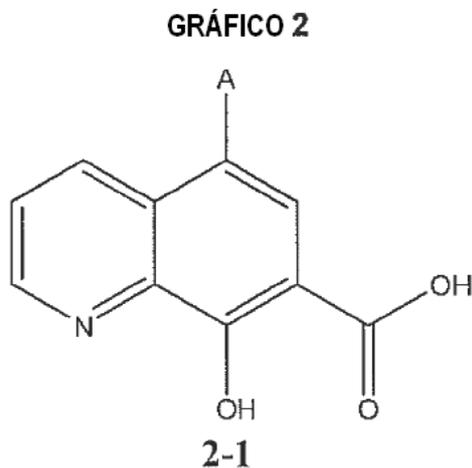
10

Alternativamente, el grupo hidroxilo del ácido carboxílico puede ser protegido (como se describe en *Bioorg.Med.Chem.*, 14, 2006, 5742-5755 o *Síntesis*, 12, 1997,1425-1428 o DE540842) antes de realizar el acoplamiento con la amina y desprotegido en la etapa final.

15 Métodos para acoplar ácidos carboxílicos con aminas para formar carboxamidas son bien conocidos en la técnica. Los métodos adecuados se describen, por ejemplo, en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, John Wiley & Sons, 1992, pp. 417-425.

20 Los métodos para proteger y desproteger grupos hidroxilo aromáticos son bien conocidos en la técnica. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons).

Los Gráficos 2-3 a continuación ilustran y amplían la química representada en el Gráfico 1.



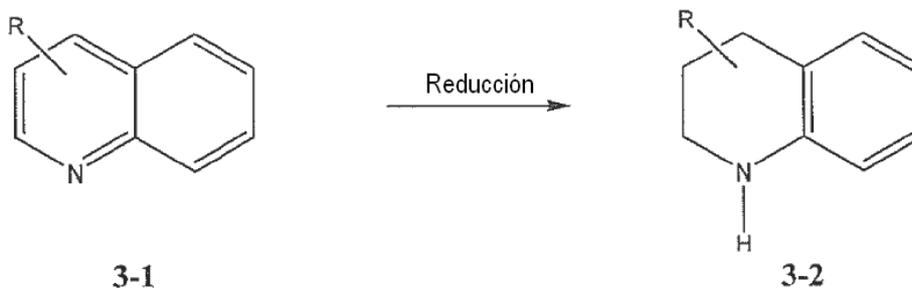
Cuando A es Br, el ácido carboxílico 2-1 (que se prepara en la Preparación 4 a continuación) se obtuvo por reacción del ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico disponible comercialmente con un equivalente de bromo en ácido acético (Publicación Internacional WO98/11073, publicada el 19 de marzo 1998).

5 Cuando A es F o Cl, los ácidos carboxílicos 2-1 se pueden preparar a partir de los correspondientes materiales de partida disponibles comercialmente 5-halo-8-hidroxiquinolinas utilizando los métodos descritos en la Publicación Internacional WO98 / 11073, publicada el 19 de marzo de 1998.

Cuando A es NO₂ el ácido carboxílico 2-1 se preparó por reacción del correspondiente éster etílico con una mezcla de HNO₃ y H₂SO₄ seguido por hidrólisis alcalina. Alternativamente, el ácido carboxílico 2-1 con A = NO₂ se preparó por reacción de ácido 3-amino-2-hidroxi-5-nitrobenzoico con prenal en HCl 6N

10 Los compuestos de fórmula general 1-2 del Gráfico 1 están disponibles comercialmente o se prepararon usando procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando 1-2 eran tetrahydroquinolinas (3-2) no disponibles comercialmente, se obtuvieron por reducción de las correspondientes quinolinas 3-1 mediante el uso de procedimientos sintéticos convencionales, tales como con óxido de platino y H₂ o con Zn y ácido clorhídrico.

GRÁFICO 3



15 Preparación de quinolinas sustituidas adecuadas no disponibles comercialmente 3-1 se logró mediante el uso de procedimientos sintéticos convencionales, no mencionados en mayor detalle. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que por sí mismas son conocidas por aquellos de experiencia normal en esta técnica.

20 Será evidente para los expertos en la técnica que los procedimientos sintéticos descritos son meramente representativos en naturaleza y que los procesos sintéticos alternativos son conocidos por una persona de experiencia normal en química orgánica.

Los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no se consideran como limitación en el alcance de la invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

25 1. SÍNTESIS QUÍMICA

A menos que se indique otra cosa, se encontró que todos los reactivos de partida estaban disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación previa. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente utilizando el procedimiento sintético convencional. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes las cuales son conocidas por sí mismas por aquellos de experiencia normal en la técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. Adicionalmente, otros métodos para preparar compuestos de esta invención serán fácilmente evidentes para la persona de experiencia normal en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se definieron anteriormente. Donde se haga referencia a la utilización de un procedimiento de "análogo", como se apreciará por los expertos en la técnica, tal procedimiento puede involucrar modificación de importancia menor, por ejemplo temperatura de reacción, cantidad de reactivo/solvente, tiempo de reacción, condiciones manipulación o condiciones de purificación cromatográfica. Las abreviaturas utilizadas en la presente especificación, en particular en las Tablas y en los ejemplos, se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra rendimiento)	R _t (tiempo de retención en minutos)
LC-MS (Espectro de Masas Cromatografía)	ESI (Ionización por electro aspersion)
HPLC (Cromatografía Líquida de alto rendimiento)	min (minutos)
CH ₃ CN (Acetonitrilo)	h (horas)
µm (micrómetros)	µL (microlitros)
mmol (milimoles)	TFA (Ácido trifluoroacético)
psi (Libra por pulgada cuadrada)	Pd/C (paladio sobre carbono)
RT (Temperatura ambiente)	MW (microondas)
SPE-SI (Extracción en fase sólida con sílica gel)	HOBt (1-Hidroxibenzotriazol)
DCM (Diclorometano)	THF (Tetrahidrofurano)
K ₂ CO ₃ (Carbonato de potasio)	DIPEA (N,N-Diisopropiletilamina)
Na ₂ SO ₄ (Sulfato de sodio)	NaOH (Hidróxido de sodio)
Et ₂ O (Diethyl éter)	LiAlH ₄ (Hidruro de litio y aluminio)
EtOAc (Acetato de etilo)	NaBH ₄ (borohidruro de sodio)
TEA (Trietilamina)	HCl (ácido clorhídrico)
i-PrOH (Alcohol isopropílico)	MeOH (Metanol)
DMSO (Dimetil sulfóxido)	CFU (Unidad formadora de colonias)
EDC.HCl (clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	

Excepto donde se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados) o K (Kelvin).

- 5 Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protones (¹H-RMN) se registraron en un Bruker 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), SXT (sexteto), m (multiplete), br. s (singlete amplio).

Se registraron LC-MS bajo las siguientes condiciones:

- 10 • Método A-C: UPLC con Administrador de la Muestra y Detector PDA 2996 (Waters) en interfase con un Espectrómetro de Masas Cuadrupolo Individual ZQ (Waters). Interfaz ZQ: modo positivo ESI. Análisis completo de de 102 a 900 Uma. Capilar 3.2V, cono 25V, extractor 3V, RF 0.3V, temperatura de la fuente 115 °C, temperatura de desolvatación 350 °C, flujo de gas 800 L/h, cono 100 L/h. Columna Aquity UPLC-BEH C₁₈ (50x2.1 mm, 1.7 µm). Rata de flujo 0.6 mL/min, columna en 40°C, inyección de 2 µL. Fases móviles: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA.
- 15 - Método A: 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 3.30 min (A: 0%, B: 100%), 3.30-4.00 (A: 0%, B: 100%), 4.10 min (A: 95%, B: 5%), 4.10-5.00 min (A: 95%, B: 5%).
- Método B: 0-1.00 min (A: 100%, B: 0%), 1.50 min (A: 95%, B: 5%), 3.50 min (A: 0%, B: 100%), 3.50-4.00 (A: 0%, B: 100%), 4.10 min (A: 100%, B: 0%), 4.10-5.00 min (A: 100%, B: 0%).

- Método C: 0-0.50 min (A: 95%, B: 5%), 6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-7.00 (A: 0%, B: 100%), 7.10 min (A: 95%, B: 5%), 7.10-8.50 min (A: 95%, B: 5%).

- 5 • Método D: bomba de HPLC Waters 1525 (Waters) y detector PDA 2996 (Waters) en interfase con un Espectrómetro de Masas Cuadrupolo Individual ZQ (Waters). Interfaz ZQ: modo positivo ESI. Análisis completo de 102 a 900 Uma. Capilar 3.2V, cono 25V, extractor 3V, RF 0.3V, temperatura de la fuente 115°C, temperatura de desolvatación 350 °C, flujo de gas 600 L/h, cono 100 L/h. Columna X-bridge C₁₈ (50x2.1 mm, 3.5 µm). Rata de flujo 0.4 mL/min, columna a 40 °C, inyección de 5 µL. Fases móviles: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + NH₃ pH 9.5, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + NH₃ pH 9.5. 0-1.00 min (A: 95%, B: 5%), 7.50 min (A: 0%, B: 100%), 7.50-8.50 min (A: 0%, B: 100%), 8.60 min (A: 95%, B: 5%), 8.60-9.60 min (A: 95%, B: 5%).
- 10 • Método E: UPLC con Administrados de la Muestra y detector PDA 2996 (Waters) en interfase con un Espectrómetro de Masas Cuadrupolo Individual ZQ (Waters). Interfaz ZQ: modo positivo de ESI. Análisis completo de 100 a 600 Uma. Capilar 3.25V, cono 26V, extractor 3V, temperatura de la fuente 120°C, temperatura de desolvatación 400 °C, flujo de gas 800L/h, cono 100L/h. Columna Aquity UPLC-BEH C₁₈ (50x2.1 mm, 1.7 µm). Rata de flujo 0.5 mL/min, columna a 40 °C, inyección de 2 µL. Fases móviles: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% TFA, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + 0.1% TFA. 0 min (A: 95%, B: 5%), 0.30 min (A: 92%, B: 8%), 1.50 min (A: 0%, B: 100%), 1.50-2.00 min (A: 0%, B: 100%).
- 15 • Método F: bomba de HPLC Waters 1525 (Waters) y detector PDA 2996 (Waters) en interfase con un Espectrómetro de Masas Cuadrupolo Individual ZQ (Waters). Interfaz ZQ: modo positivo de ESI. Análisis completo de 102 a 900 Uma. Capilar 3.2V, cono 25V, extractor 3V, RF 0.3V, temperatura de la fuente 115 °C, temperatura de desolvatación 350 °C, flujo de gas 600 L/h, cono 100 L/h. Columna Synergy C₁₈ (20x2.0 mm, 2.5 µm). Rata de flujo 0.7 mL/min, inyección de 2 µL. Fases móviles: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA 0.1%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA 0.1%. 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 3.50 min (A: 0%, B: 100%), 3.50-4.50 min (A: 0%, B: 100%), 4.60 min (A: 95%, B: 5%), 4.60-6.00 min (A: 95%, B: 5%).

Software, columnas y condiciones usadas para la purificación por HPLC preparativa

25 Software

Shimadzu CLASS-VP 1.0.0.1

Columna

La columna utilizada es una columna Waters Symmetry Prep C₁₈ cuyas dimensiones son 19 mm de diámetro interno por 300 mm de longitud. El tamaño de las partículas en fase estacionaria es 7 µm.

30 Solventes

A. Solvente acuoso = agua/CH₃CN 90/10 + 0.05% TFA.

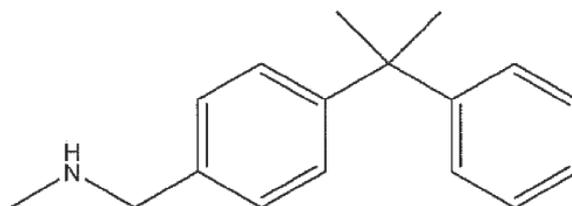
B. Solvente orgánico = CH₃CN/agua 90/10 + 0.05% TFA.

Solvente de lavado de agujas= *i*-PrOH.

Método

- 35 Solamente se utilizó un método (5-100% de B); tiene una rata de flujo de 20 mL/min y un tiempo de ejecución de 35 minutos, el cual comprende un gradiente de 28 minutos seguido por una etapa de purga y reequilibrio de columna de 7 minutos

Preparación 1:



- 40 Clorhidrato de *N*-Metil-1-(4-(2-fenilpropan-2-il)fenil)metanamina

Etapas A: 4-(2-Fenilpropan-2-il)benzaldehído

Una suspensión de propano-2,2-diildibenceno (3.93 g, 20 mmol) y 1-aza-triciclo [3.3.1.1 * 3,7 *]decano (2.80 g, 20 mmol) en TFA (35 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre agua fría y se hizo alcalina (pH= 9) con K₂CO₃ sólido. La solución acuosa se extrajo con Et₂O (3x250 mL) y las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, éter de petróleo: EtOAc 95:5) produciendo el compuesto del título (3.47 g, 15.46 mmol).

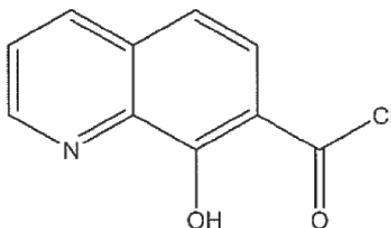
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10.00 (s, 1H); 7.81 (m, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.14-7.38 (m, 5H); 1.74 (s, 6H).

Etapa B: Clorhidrato de *N*-Metil-1-(4-(2-fenilpropan-2-il)fenil)metanamina

Se adicionó una solución 10M de metilamina en etanol (4 mL, 40 mmol) a una solución de 4-(2-fenilpropan-2-il)benzaldehído (2.24 g, 10 mmol) de la Preparación 1 en etanol absoluto (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y los líquidos se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol seco (25 mL) y se trató porción a porción, a 0 °C, con NaBH₄ (456 mg, 12 mmol). Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre H₂O y Et₂O y las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió entonces en etanol absoluto, se adicionó una solución 4N de HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trituró con *i*PrOH, produciendo el compuesto del título (1.71 g, 7.15 mmol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9.25 (br. s, 2H); 7.44 (m, 2H); 7.10-7.36 (m, 7H); 4.04 (t, 2H); 2.51-2.57 (m, 3H); 1.65 (s, 6H).

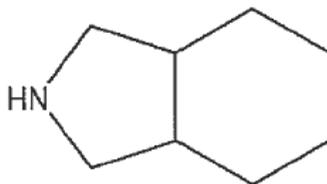
Preparación 2:



Cloruro de 8-Hidroxiquinolin-7-carbonilo

Se agregó cloruro de tionilo (906 mg, 7.61 mmol) gota a gota a una solución fría de ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (1.2 g, 6.34 mmol) en DCM seco (18 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, produciendo el compuesto del título (1.3 g, 6.26 mmol) que se utilizó en las etapas siguientes sin purificación adicional.

Preparación 3:



30

Octahidro-1H-isoindol

Etapa A: Hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una solución de (3aR, 7aS) 3a, 4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3 (2H) -diona (3.0 g, 19.9 mmol) y 10% de Pd/C (300 mg) en MeOH (100 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ (300 psi) en un aparato Parr durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y los líquidos se concentraron hasta sequedad, produciendo el compuesto del título (2.6 g, 16.99 mmol), que fue usado sin ninguna purificación adicional, como un polvo blanco.

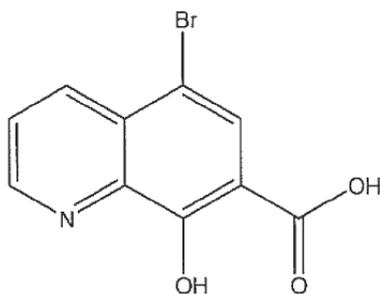
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.16 (br. s, 1H); 2.73-3.05 (m, 2H); 1.64-1.98 (m, 4H), 1.40-1.64 (m, 4H).

Etapa B: Octahidro-1H-isoindol

Se añadió una solución de hexahidro-1H-isoindol-1,3 (2H) -diona (1.0 g, 6.5 mmol) en THF seco (14 mL) gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH₄ en THF seco (6 mL) a una rata tal que somete a reflujo suave del solvente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 20 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, y H₂O (1 mL), una solución acuosa al 20% de NaOH (2,5 mL) y H₂O (2 mL) se adicionaron secuencialmente. La mezcla se filtró y el THF se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con Et₂O, y las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad, produciendo el compuesto del título (690 mg, 5.52 mmol) como un polvo blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 LC-MS m/z (ESI⁺): 126.1 (MH⁺), R_t = 0.80 min (Método E).

Preparación 4:

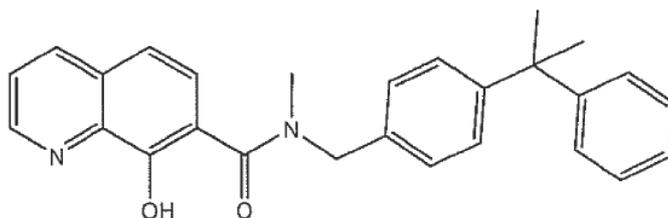


Ácido 5-Bromo-8-hidroxiquinolin-7-carboxílico

15 Se adicionó bromo (819.8 mg, 5.13 mmol) gota a gota a una suspensión de ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (970 mg, 5.13 mmol) en ácido acético glacial (24 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar hasta 50 °C y se vertió sobre agua con hielo. El sólido amarillo formado se filtró en un embudo Buckner, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío, produciendo el compuesto del título (1.20 g, 4.51 mmol) como un sólido de color marrón claro que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9.90 (dd, 1H); 8.58 (dd, 2H); 8.12 (s, 1H); 7.90 (dd, 1H).

20 **Ejemplo 1:**

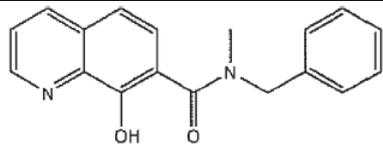
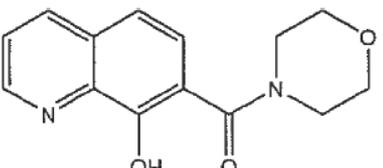
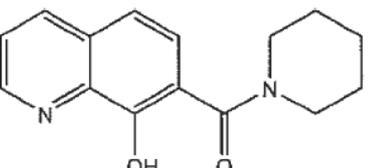
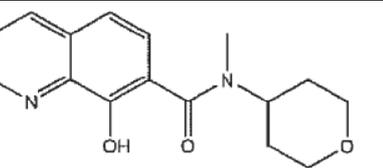


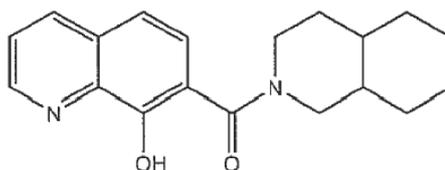
8-Hidroxi-N-metil-N-(4-(2-fenilpropan-2-il)encil)quinolin-2-carboxamida

25 TEA (42 mg, 0,42 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0.42 mmol), HOBt (57 mg, 0.418 mmol) y N-metil-1-(4-(2-fenilpropan-2-il)encil) metanamina (50 mg, 0.21 mmol) de la Preparación 1 se adicionaron secuencialmente a una suspensión de ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (48 mg, 0.25 mmol) en DCM (2.5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detuvo con H₂O y luego se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, DCM: MeOH 95:5) produciendo el compuesto del título (39 mg, 0.1 mmol) como un sólido gris. LC-MS m / z (ESI⁺): 411.2 (MH⁺), R_t = 2.42 min (Método A).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.35-7.50 (m, 2H); 7.11-7.32 (m, 9H); 4.60 (s, 2H); 2.88 (s, 3H); 1.66 (s, 6H). Siguiendo procedimientos análogos al descrito anteriormente, se prepararon los compuestos adicionales de la presente invención (Tabla 2).

Tabla 2

Ej.	Nombre químico	¹ H-RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t [MH ⁺]
2	 <i>N</i> -Bencil-8-hidroxi- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	(+Na ₂ CO ₃) δ: 8.48 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 6.78-7.73 (m, 7H); 6.49 (d, 1H); 4.64 (br. s, 2H); 2.89 (br. s, 3H)	A	1.53; 293
3	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(morfolino)metanona	δ: 10.26 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.61 (br. s, 4H); 3.28 (br. s, 4H)	A	0.76; 259.1
4	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(piperidin-1-il)metanona	δ: 10.12 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.27 (br. s, 4H); 1.12-1.98 (m, 6H)	A	1.20; 257.2
5	 8-Hidroxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-7-carboxamida	δ: 10.04 (br. s, 1H); 8.65-8.95 (m, 1H); 8.06-8.35 (m, 1H); 7.44-7.72 (m, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.37 (s, 3H)	A	1.34; 279.1

Ejemplo 6:

5 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona

Una solución de cloruro de 8-hidroxiquinolin-7-carbonilo de la Preparación 2 (70 mg, 0.35 mmol) y decahidroisoquinolina (62.6 mg, 0.45 mmol) en THF (8 mL) y DIPEA (259 mg, 2.0 mmol) se agitó y se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre DCM y H₂O. Las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílica gel, DCM: MeOH 98:2) y luego por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se basificó con una solución saturada

10

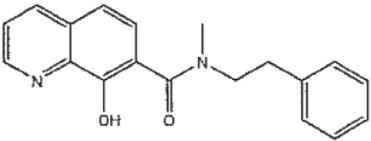
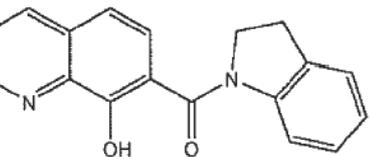
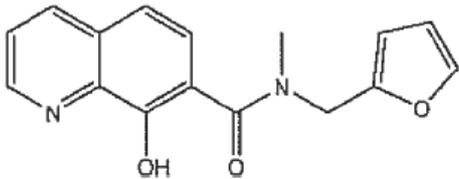
acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio y el CH₃CN se eliminó bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad, produciendo el compuesto del título (49 mg, 0.16 mmol) como un sólido blancuzco.

LC-MS m/z (ESI⁺): 311,2 (MH⁺), R_t = 2,64 a 2,73 min (Método C).

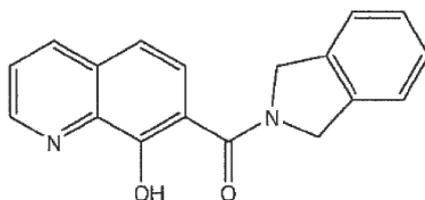
- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.44 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.56-4.22 (m, 2H); 3.24 (dd, 1H); 3.16 (ddd, 1 H); 1.02-2.12 (m, 12H).

Siguiendo procedimientos análogos al descrito anteriormente, se prepararon los compuestos adicionales de la presente invención (Tabla 3).

Tabla 3

Ej.	Nombre químico	¹ H-RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
7	 8-Hidroxi-N-metil-N-fenetilquinolin-7-carboxamida	δ: 8.90 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H), 6.77-7.34 (m, 6H); 3.61 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 2.89 (dd, 2H)	A	1.56; 307.1
8	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(indolin-1-il)metanona	(353K) δ: 8.93 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 7.81 (br. s, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.19-7.33 (m, 1H); 7.09-7.20 (m, 1H); 7.03 (td, 1H); 4.01 (t, 2H), 3.11 (t, 2H)	A	1.56; 291.1
9	 N-(Furan-2-ilmetil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.41 (dd, 1H); 6.33 (d, 1H); 4.61 (s, 2H); 2.94 (s, 3H)	A	1.28; 283.1

10

Ejemplo 10:

(8-Hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona

- 15 Una mezcla de ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (189 mg, 1.0 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (162.2 mg, 1.0 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó isoindolina (95.3 mg, 0.80 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura

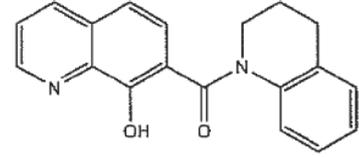
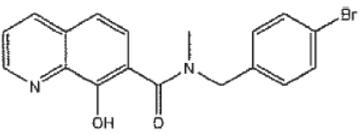
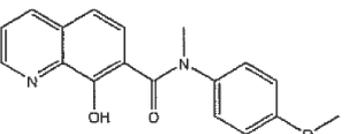
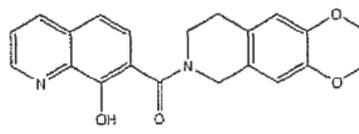
5 ambiente durante 3 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo entonces con H₂O y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos separados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cartucho de SPE-SI (2 g, DCM a DCM:MeOH 99:1) produciendo el compuesto del título (123 mg, 0.42 mmol) como un sólido de color marrón claro.

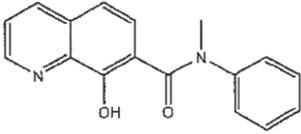
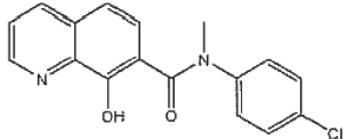
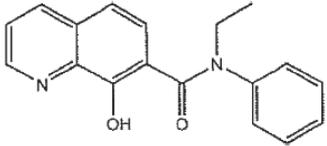
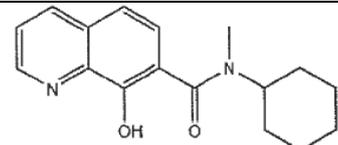
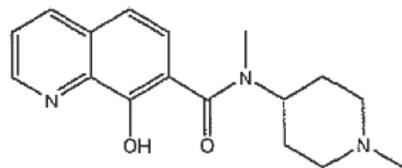
LC-MS m/z (ESI⁺): 291,2 (MH⁺), R_t = 3,47 min (Método C)

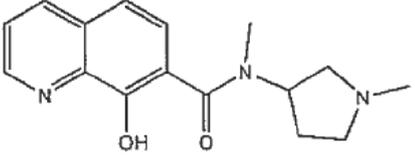
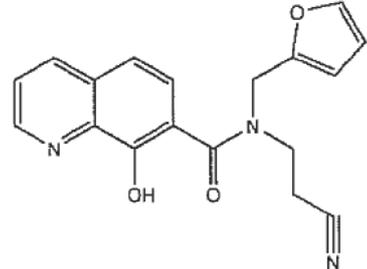
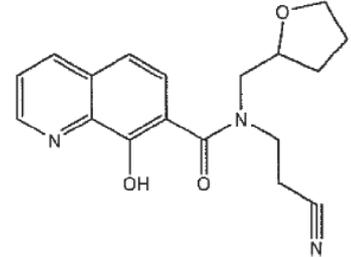
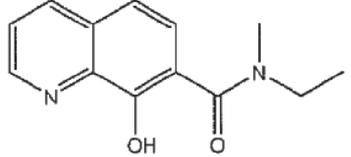
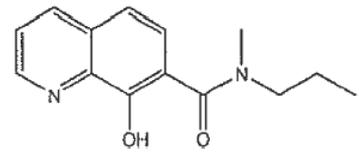
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.98 (dd, 1H); 8.54 (dd, 1H); 7.74 (dd, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.38-7.47 (m, 1H); 7.17-7.37 (m, 3H); 4.90 (s, 2H); 4.69 (s, 2H).

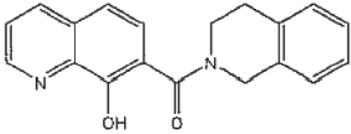
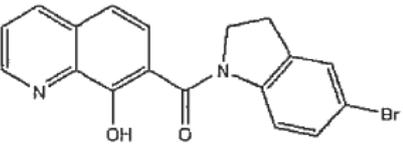
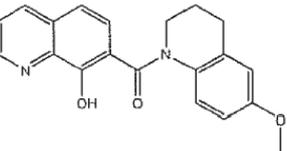
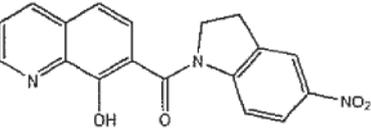
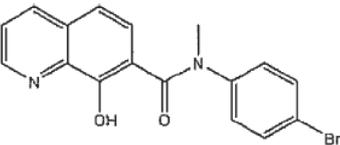
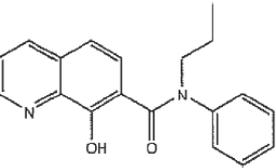
10 Siguiendo procedimientos análogos al descrito anteriormente, se prepararon los compuestos adicionales de la presente invención (Tabla 4).

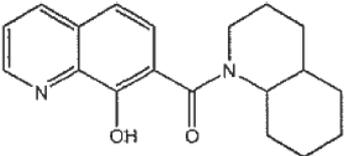
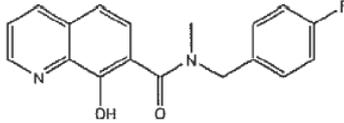
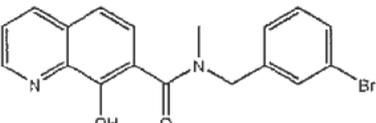
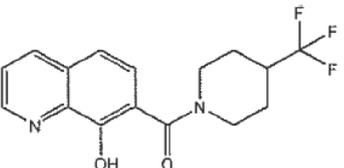
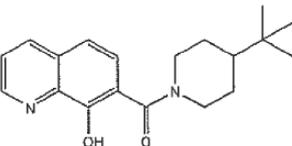
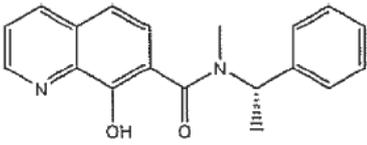
TABLA 4

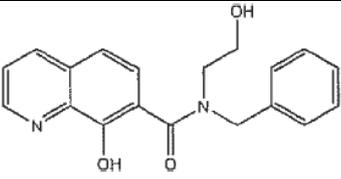
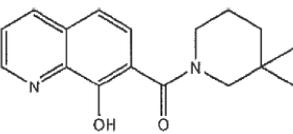
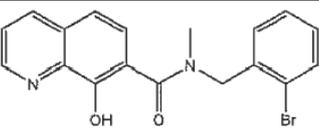
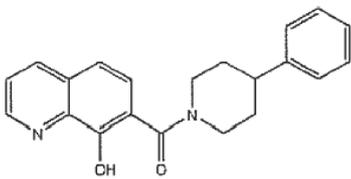
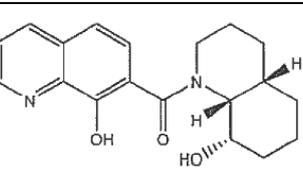
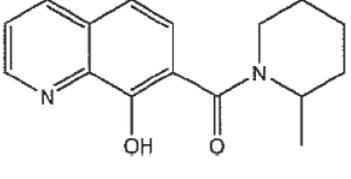
Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
11	 (3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona	δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.42 (s, 2H); 7.06-7.34 (m, 2H); 6.74-7.05 (m, 2H); 3.74 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.81-2.09 (m, 2H)	A	1.55; 305.2
12	 <i>N</i> -(4-Bromobencil)-8-hidroxi- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.36-7.49 (m, 2H); 7.31 (m, 2H); 4.62 (s, 2H); 2.89 (s, 3H)	A	1.86; 370.95
13	 8-Hidroxi- <i>N</i> -(4-metoxifenil)- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	(353K) δ: 8.81 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H); 7.19 (m, 2H); 6.74 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.34 (s, 3H)	A	1.38; 309.1
14	 (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinalin-2(1H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.75 (s, 2H); 4.63 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.63-3.71 (m, 2H); 2.75-2.83 (m, 2H)	A	1.42; 365.1

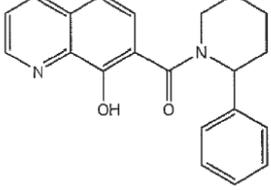
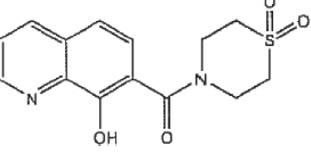
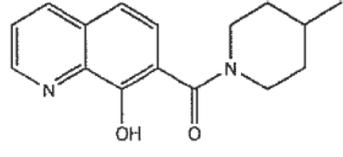
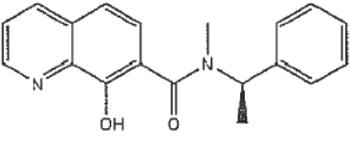
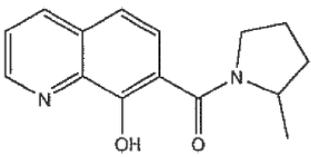
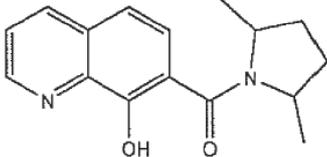
Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
15	 8-Hidroxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilquinolin-7-carboxamida	δ : 10.04 (br. s, 1H); 8.65-8.95 (m, 1H); 8.06-8.35 (m, 1H); 7.44-7.72 (m, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.37 (s, 3H)	A	1.34; 279.1
16	 <i>N</i> -(4-Clorofenil)-8-hidroxi- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	δ : 10.09 (br. s, 1H); 8.83 (dd, 1H); 8.18-8.38 (m, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.14-7.42 (m, 6H); 3.36 (s, 3H)	A	1.61; 313.1
17	 <i>N</i> -Etil-8-hidroxi- <i>N</i> -fenilquinolin-7-carboxamida	δ : 10.01 (br. s, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.72-3.99 (m, 2H); 1.12 (t, 3H)	A	1.52; 293.2
18	 <i>N</i> -Ciclohexil-8-hidroxi- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	(353K) δ : 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.88 (br. s, 1H); 2.85 (s, 3H); 1.42-1.90 (m, 8H); 0.76-1.37 (m, 2H)	A	1.57; 285.2
19	 8-Hidroxi- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)quinolin-7-carboxamida	(353K) δ : 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 3.86 (br. s, 1 H); 2.86 (s, 3H); 2.75-2.84 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.73-2.06 (m, 4H); 1.49-1.73 (m, 2H)	A	0.85; 300.2

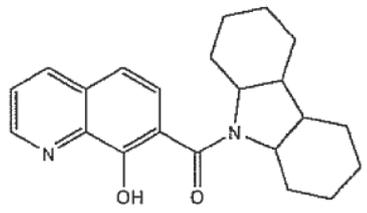
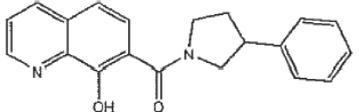
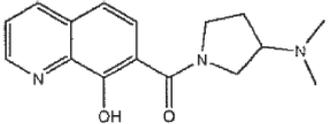
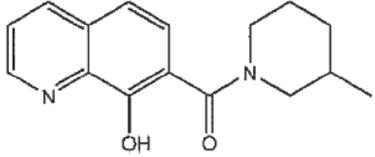
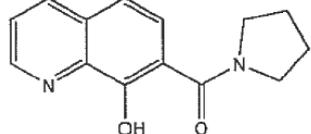
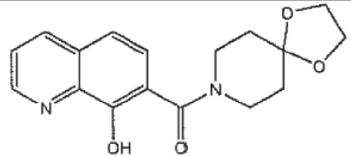
Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
20	 <p>8-Hidroxi-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(1-metilpirrolidin-3-il)quinolin-7-carboxamida</p>	<p>δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 4.63 (br. s, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.61-2.81 (m, 2H); 2.46 (dd, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.14-2.24 (m, 1H); 1.94-2.13 (m, 1H); 1.69-1.96 (m, 1H)</p>	A	0.81; 286.2
21	 <p><i>N</i>-(2-Cianoetil)-<i>N</i>-(furan-2-ilmetil)-8-hidroxiquinolin-7-carboxamida</p>	<p>(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 6.40 (dd, 1H); 6.34 (br. s, 1H); 4.66 (s, 2H); 3.66 (t, 2H); 2.73 (t, 2H)</p>	A	1.30; 322.1
22	 <p><i>N</i>-(2-Cianoetil)-8-hidroxi-<i>N</i>-((tetrahidrofuran-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida</p>	<p>δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 3.94-4.18 (m, 1H); 3.52-3.84 (m, 5H); 3.29-3.48 (m, 1H); 2.81 (t, 2H); 1.64-1.96 (m, 3H); 1.44 (br. s, 1H)</p>	A	1.50; 326.0
23	 <p><i>N</i>-Etil-8-hidroxi-<i>N</i>-metilquinolin-7-carboxamida</p>	<p>(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 3.40 (q, 2H); 2.95 (s, 3H); 1.13 (t, 3H)</p>	A	0.96; 231.1
24	 <p>8-Hidroxi-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-propilquinolin-7-carboxamida</p>	<p>(353K) δ: 9.59 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 3.35 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 1.60 (sxt, 2H); 0.85 (t, 3H)</p>	A	1.18; 245.1

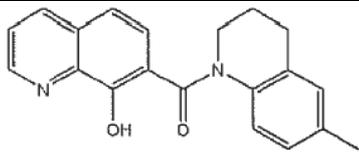
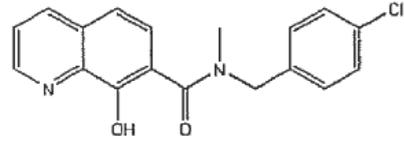
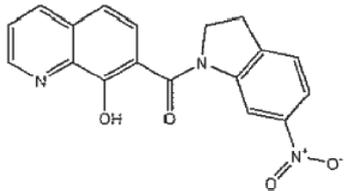
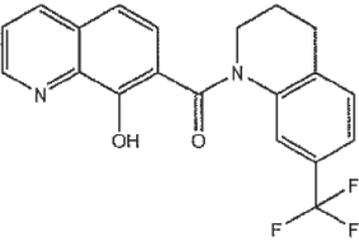
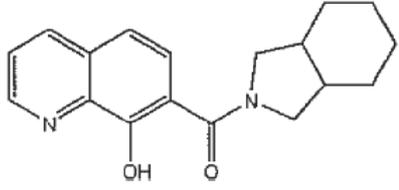
Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
25	 (3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona	(353K) δ: 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.04 -7.23 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 3.71 (t, 2H); 2.89 (t, 2H)	A	1.48; 305.2
26	 (5-Bromoindolin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona	δ: 10.50 (br. s, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.41 (dd, 1H); 8.12 (br. s, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.53 (d, 1 H); 7.49 (d, 1H); 7.44-7.49 (m, 1H); 7.42 (br. s, 1H); 3.83-4.16 (m, 2H); 3.11 (t, 2H)	A	1.83; 370.8
27	 Clorhidrato de (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona	δ: 8.87 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.47 (dd, 1H); 3.70-3.81 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.82 (t, 2H); 1.88-2.08 (m, 2H)	A	1.57; 335.2
28	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(5-nitroindolin-1-il)metanona	δ: 10.66 (s, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H); 8.16 (s, 3H); 7.67 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 4.09 (t, 2H); 3.21 (t, 2H)	A	1.68; 336.1
29	 <i>N</i> -(4-Bromofenil)-8-hidroxi- <i>N</i> -metilquinolin-7-carboxamida	δ: 10.11 (br. s, 1H); 8.83 (dd, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.26-7.47 (m, 4 H); 7.21 (m, 2H); 3.36 (s, 3H)	A	1.65; 359.0
30	 8-Hidroxi- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -propilquinolin-7-carboxamida	(353K) δ: 8.80 (dd, 1H); 8.21 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.21-7.28 (m, 2H); 7.13-7.21 (m, 2H); 7.04-7.11 (m, 1H); 3.71-3.94 (m, 2H); 1.59 (sxt, 2H); 0.92 (t, 3H)	A	1.72; 307.2

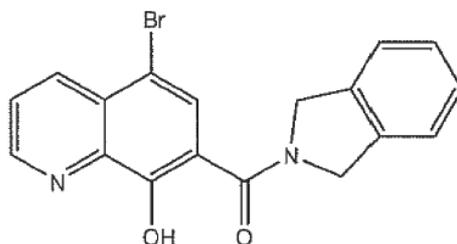
Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
31	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 4.03-4.48 (m, 1H); 3.56-3.99 (m, 1H); 2.98 (t, 1H); 1.63-2.03 (m, 5H); 0.93-1.63 (m, 8H)	A	1.73; 311.3
32	 <p><i>N</i>-(4-Fluorobencil)-8-hidroxi-<i>N</i>-metilquinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.02-7.24 (m, 2H); 4.64 (s, 2H); 2.89 (s, 3H)	A	1.57; 311.2
33	 <p><i>N</i>-(3-Bromobencil)-8-hidroxi-<i>N</i>-metilquinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.53 (br. s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.47 (dt, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.34-7.40 (m, 1H); 7.32 (t, 1H); 4.66 (s, 2H); 2.91 (s, 3H)	A	1.77; 371.1
34	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 4.03-4.24 (m, 2H); 2.93-3.08 (m, 2H); 2.54-2.69 (m, 1H); 1.88 (d, 2H); 1.52 (m, 2H)	A	1.51; 325.2
35	 <p>(4-<i>Tert</i>-butilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 4.07-4.19 (m, 2H); 2.77-2.92 (m, 2H); 1.55-1.82 (m, 2H); 1.12-1.39 (m, 3H); 0.88 (s, 9H)	A	1.89; 313.3
36	 <p>(<i>S</i>)-8-Hidroxi-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.22-7.44 (m, 6H); 5.54 (br. s, 1H); 2.68 (s, 3H); 1.60 (d, 3H)	A	1.64; 307.2

Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
37	 <p><i>N</i>-Bencil-8-hidroxi-<i>N</i>-(2-hidroxi-etil)quinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.13-7.38 (m, 5H); 4.73 (s, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.37 (t, 2H)	A	1.33; 323.2
38	 <p>(3,3-Dimetilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.32-3.49 (m, 2H); 3.24 (s, 2H); 1.50-1.68 (m, 2H); 1.36-1.50 (m, 2H) 0.92 (s, 6H)	A	1.54; 285.3
39	 <p><i>N</i>-(2-Bromobencil)-8-hidroxi-<i>N</i>-metilquinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59-7.66 (m, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.48-7.55 (m, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.38-7.46 (m, 1H); 7.24 (td, 1H); 4.74 (s, 2H); 2.95 (s, 3H)	A	1.84; 371.2
40	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-fenilpiperidin-1-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.24-7.36 (m, 4H); 7.14-7.24 (m, 1H); 4.13-4.26 (m, 2H); 3.01-3.13 (m, 2H); 2.85 (tt, 1H); 1.78-1.97 (m, 2H); 1.53-1.78 (m, 2H)	A	1.85; 333.3
41	 <p>((4a<i>S</i>,8<i>S</i>,8a<i>R</i>)-8-Hidroxi-octahidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	δ: 10.03 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 4.60-4.90 (m, 1H); 4.07-4.57 (m, 1H); 3.72-3.90 (m, 1H); 3.41-3.67 (m, 1H); 2.09-2.24 (m, 1H); 0.70-1.95 (m, 10H)	A	1.46; 327.3
42	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpiperidin-1-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 4.29-4.58 (m, 1H); 3.80-3.93 (m, 1H); 3.03 (td, 1H); 1.33-1.80 (m, 6H); 1.22 (d, 3H)	A	1.43; 271.2

Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
43	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-fenilpiperidin-1-il)metanona	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1 H); 7.46 (d, 1H); 7.35-7.44 (m, 5H); 7.15-7.32 (m, 1H); 5.60-5.67 (m, 1H); 3.67-4.02 (m, 1H); 2.89-3.05 (m, 1H); 2.32-2.47 (m, 1H); 1.91-2.11 (m, 1H); 1.39-1.72 (m, 4H)	A	1.98; 333.3
44	 (1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona	δ: 10.48 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 4.11 (br. s, 2H); 3.68 (br. s, 2H); 3.22 (br. s, 4H)	A	1.24; 307.2
45	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)-(4-metilpiperidin-1-il)metanona	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 4.00 (d, 2H); 2.95 (ddd, 2H); 1.51-1.82 (m, 3H); 1.05-1.26 (m, 2H); 0.96 (d, 3H)	A	1.45; 271.2
46	 (<i>R</i>)-8-Hidroxi- <i>N</i> -(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33-7.42 (m, 5H); 7.22-7.32 (m, 1H); 5.55 (br. s, 1H); 2.68 (s, 3H); 1.60 (d, 3H)	A	1.73; 307.3
47	 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.42 (q, 2H); 4.03-4.28 (m, 1H); 3.30-3.58 (m, 2H); 2.09 (dq, 1h); 1.74-2.01 (m, 2H); 1.60 (dddd, 1H); 1.16 (d, 3H)	A	1.21; 257.2
48	 (2,5-Dimetilpirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.94-4.25 (m, 2H); 1.94-2.25 (m, 2H); 1.48-1.78 (m, 2H); 1.16 (d, 6H)	A	1.39; 271.2

Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
49	 <p>(Decahidro-1H-carbazol-9(9aH)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 10.05 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.06-3.25 (m, 2H); 0.51-2.16 (m, 18H)</p>	A	2.30 351.2
50	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-fenilpirrolidin-1-il)metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.14-7.38 (m, 5H); 3.80-4.03 (m, 1H); 3.63-3.77 (m, 1H); 3.53-3.66 (m, 1H); 3.34-3.55 (m, 2H); 2.20-2.42 (m, 1H); 1.93-2.18 (m, 1H)</p>	A	1.83; 319.2
51	 <p>(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 3.54-3.77 (m, 2H); 3.38-3.52 (m, 1H); 3.29 (dd, 1H); 2.75-2.91 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 1.97-2.12 (m, 1H); 1.79 (m, 1H)</p>	B	0.75; 286.3
52	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metilpiperidin-1-il)metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.70-4.04 (m, 2H); 2.98 (ddd, 1H); 2.69 (dd, 1H); 1.75-1.88 (m, 1H); 1.59-1.75 (m, 2H); 1.40-1.59 (m, 1H); 1.09-1.27 (m, 1H); 0.86 (d, 3H)</p>	A	1.40; 271.2
53	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 3.34-3.64 (m, 4H); 1.71-2.04 (m, 4H)</p>	A	1.01; 243.2
54	 <p>(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 3.93 (s, 4H); 3.49-3.68 (m, 4H); 1.63-1.79 (m, 4H)</p>	A	1.08; 315.2

Ej.	Nombre químico	¹ H RMN (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
55	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	(353K) δ: 8.86 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 6.90-7.02 (m, 1H); 6.58-6.78 (m, 1H); 3.67-3.86 (m, 2H); 2.75-2.85 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.99 (m, 2H)	A	1.81; 327.2
56	 <p><i>N</i>-(4-Clorobencil)-8-hidroxi-<i>N</i>-metilquinolin-7-carboxamida</p>	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33-7.42 (m, 4H); 4.65 (s, 2H); 2.90 (s, 3H)	A	1.81; 319.2
57	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-nitroindolin-1-il)metanona</p>	δ: 10.61 (br. s, 1H); 8.88-9.01 (m, 2H); 8.43 (dd, 1H); 7.78-8.08 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.47-7.60 (m, 3H); 3.95-4.22 (m, 2H); 3.16-3.28 (m, 2H)	A	1.65; 336.1
58	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-(trifluorometil)3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	δ: 10.25 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.65 (br. s, 1H); 7.43-7.53 (m, 2H); 7.36-7.43 (m, 1H); 7.24-7.34 (m, 1H); 3.77 (t, 2H); 2.90 (t, 2H); 1.98 (quin, 2H)	A	2.03; 373.1
59	 <p>(Hexahidro-1H-isoindol-2(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	δ: 10.28 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.32-3.57 (m, 3H); 3.07-3.22 (m, 1H); 2.06-2.32 (m, 2H); 1.27-1.60 (m, 8H)	A	1.62; 297.3

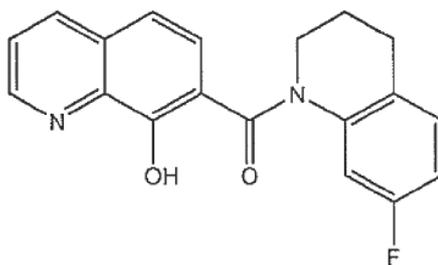
Ejemplo 60:

(5-Bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona

5 Una mezcla de ácido 5-bromo-8-hidroxiquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5 (150 mg, 0.56 mmol) y di(1Himidazol-1-il)metanona (90.7 mg, 0.56 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agregó isoindolina (53 mg, 0.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cartucho de SPE-SI (2 g, DCM a DCM:MeOH 99:1) produciendo el compuesto del título (39.1 mg, 0.11 mmol) como un sólido de color marrón claro.

LC-MS m/z (ESI⁺): 369,09 (MH⁺), R_t = 2,21 min (Método A)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10.80 (br. s, 1H); 8.96-9.07 (m, 1 H); 8.45-8.54 (m, 1H); 7.76-7.87 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.18-7.37 (m, 3H); 4.88 (s, 2H); 4.71 (s, 2H).

Ejemplo 61:

(7-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona

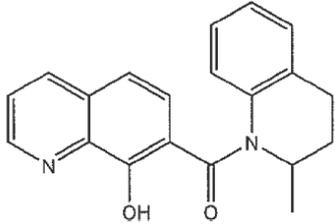
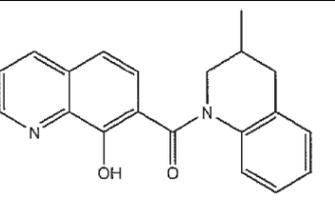
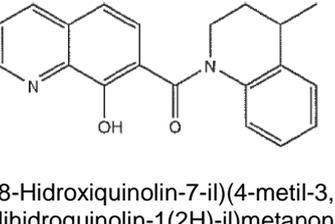
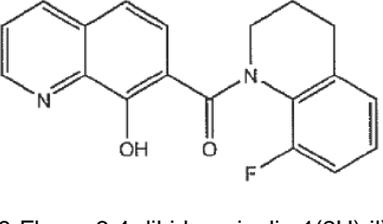
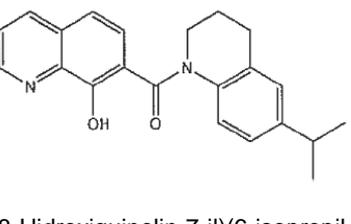
15 Una mezcla de ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (100 mg, 0.53 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (86 mg, 0.53 mmol) en THF (6 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agregaron clorhidrato de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (84.4 mg, 0.45 mmol) y TEA (0,062 mL, 0,45 mmol). La mezcla resultante se calentó en un horno de MW a 120 °C durante 90 min y luego a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos separados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se basificaron con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y se eliminó el CH₃CN bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad, produciendo el compuesto del título (19 mg, 0.06 mmol) como un sólido blancuzco.

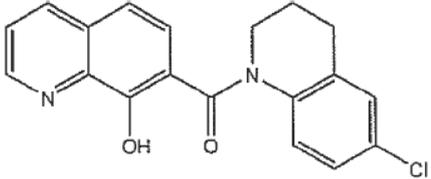
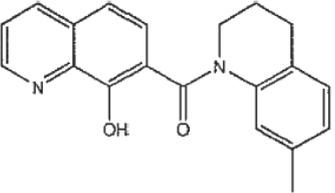
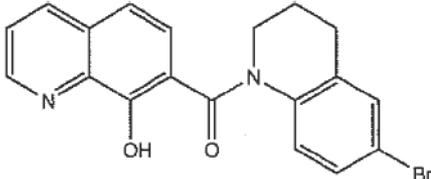
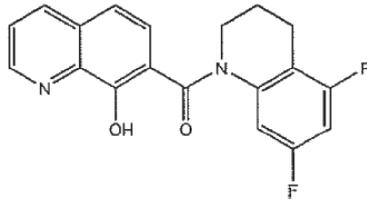
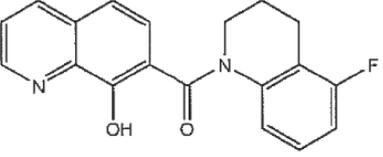
LC-MS m/z (ESI⁺): 323.1 (MH⁺), R_t=1.78 min (Método A)

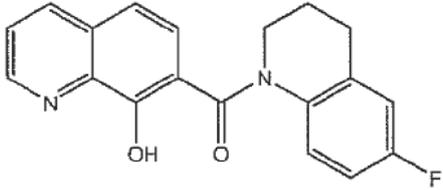
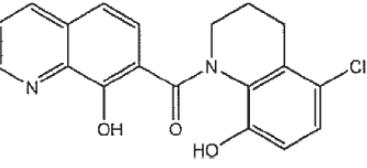
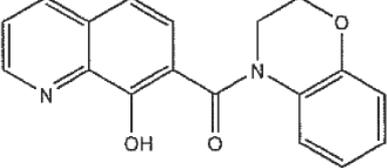
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.88 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1 H); 7.61 (dd, 1 H); 7.47 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.25-7.36 (m, 1H); 7.20 (dd, 1H); 6.85 (td, 1H); 3.62-3.78 (m, 2H); 2.80 (t, 2H); 1.93 (m, 2H).

30 Siguiendo procedimientos análogos al descrito anteriormente, se prepararon los compuestos adicionales de la presente invención (Tabla 5).

TABLA 5

Ej.	Nombre químico	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t [MH ⁺]
62	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	<p>δ: 10.00 (br. s, 1H); 8.84 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.36 (s, 2H); 7.16 (d, 1H); 6.89-7.04 (m, 1H); 6.86-7.06 (m, 1H); 6.81 (br. s, 1H); 4.57-4.72 (m, 1H); 2.59-2.86 (m, 2H); 2.30-2.46 (m, 1H); 1.38-1.61 (m, 1H); 1.14 (d, 3H)</p>	A	1.73; 319.1
63	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	<p>δ: 10.16 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.28 (br. s, 1H); 7.06-7.22 (m, 1H); 6.77-7.06 (m, 2H); 3.81-4.01 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H); 2.48 (dd, 1H); 1.99-2.25 (m, 1H); 0.99 (d, 3H)</p>	A	1.81; 319.1
64	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	<p>δ: 10.11 (br. s, 1H); 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.42 (s, 2H); 7.07-7.34 (m, 2H); 6.92-7.07 (m, 1H); 6.71-6.92 (m, 1H); 3.59-3.87 (m, 2H); 2.85-3.08 (m, 1H); 2.01-2.24 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.33 (d, 3H)</p>	C	2.65; 319.1
65	 <p>(8-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 10.15 (br. s, 1H); 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.97-7.21 (m, 2H); 6.73-6.97 (m, 1H); 3.73 (br. s, 2H); 2.85 (t, 2H); 1.82-2.09 (m, 2H)</p>	A	1.63; 323.1
66	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-isopropil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	<p>(353K) δ: 8.86 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.40 (s, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 3.66-3.79 (m, 2H); 2.76-2.90 (m, 3H); 1.98 (dq, 2H); 1.16 (d, 6H)</p>	A	2.12; 347.1

Ej.	Nombre químico	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
67	 <p>(6-Cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 10.19 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.07-7.39 (m, 2H); 6.94 (d, 1H); 3.73 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.95 (m, 2H)</p>	C	2.87; 338.95
68	 <p>(8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona</p>	<p>δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.20 (br. s, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 3.69 (t, 2H); 2.68-2.87 (m, 2H); 2.02 (br. s, 3H); 1.92 (m, 2H)</p>	A	1.78; 319.1
69	 <p>(6-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.32-7.51 (m, 3H); 7.13-7.32 (m, 1H); 6.88-7.13 (m, 1H); 3.73 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.85-2.06 (m, 2H)</p>	A	2.03; 382.96
70	 <p>(5,7-Difluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 8.89 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.09-7.34 (m, 1H); 6.93 (td, 1H); 3.50-3.82 (m, 2H); 2.68-2.82 (m, 2H); 1.89-2.01 (m, 2H)</p>	A	1.99; 341.1
71	 <p>(5-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 10.23 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.16 (br. s, 1H); 6.89-7.00 (m, 1H); 6.75-6.89 (m, 1H); 3.65-3.85 (m, 2H); 2.80 (t, 2H); 1.90-2.07 (m, 2H)</p>	A	1.82; 323.1

Ej.	Nombre químico	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	Método de LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
72	 <p>(6-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 8.85 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.23-7.43 (m, 2H); 7.02 (dd, 1H); 6.56-6.88 (m, 1H); 3.59-3.86 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 1.86-2.07 (m, 2H)</p>	A	2.60; 323.1
73	 <p>(5-Cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 8.82 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 3.47-3.79 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 1.84-2.16 (m, 2H)</p>	A	1.71; 355
74	 <p>(2H-Benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona</p>	<p>δ: 10.37 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.54 (br. s, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.48 (d, 1H); 6.94-7.06 (m, 1H); 6.90 (dd, 1H); 6.75 (br. s, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.83 (br. s, 2H)</p>	F	1.42; 306.9

2. PRUEBAS DE ACTIVIDAD: Métodos y resultados

Organismos utilizados para probar la actividad antifúngica

- 5 *Tricophyton Rubrum* (ATCC 28188, PBI International), *Trichophyton Mentagrophytes* (ATCC 9533, PBI International), *Aspergillus Niger* (ATCC 16404, PBI International), *Scopulariopsis Brevicaulls* (ATCC 36840, DSMZ), *Candida Albicans* (ATCC 90028, PBI International), *Candida Glabrata* (ATCC 90030, DSMZ).

Preparación y conservación

- 10 Las cepas se preparan a partir de ampollas liofilizadas o pellas liofilizadas. Un aislamiento de las suspensiones se hizo en Agar de dextrosa de Patata (PDA) para probar la pureza de las cepas. Un crecimiento masivo de las cepas se hizo entonces rayando suspensiones microbianas en placas de PDA.

La incubación fue a 30 °C durante 48-72 horas (levaduras *Candida*) y durante 7-10 días (hongos filamentosos).

Las colonias de las levaduras y los conidios de los hongos filamentosos se cosecharon con 3-5 mL de RPMI 1640 + glicerol al 50% y las alícuotas congeladas a -80 °C.

Pruebas de sensibilidad antifúngica

- 15 Se determinó la concentración mínima de inhibición de compuestos (MIC) por medio de prueba de susceptibilidad de microdilución en caldo usando un método desarrollado de acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved standard-Second Edition M27-A2. 2002; Vol. 22, No. 15) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved standard M38-A. 2002; Vol. 22, No. 16).
- 20

ES 2 540 327 T3

5 Las pruebas se llevaron a cabo en RPMI 1640 con medio regulado de L- glutamina a pH 7 con ácido 3- (N-morfolino)propanosulfónico 0.165M (MOPS) y NaOH 10M y complementada con 18 g de glucosa/litro. Las pruebas se realizaron utilizando placas de 96 pozos estériles (tamaño del inóculo de 1×10^5 CFU/mL). Compuestos de soluciones madre se prepararon en 12.8 mg/mL en DMSO al 100%. Se prepararon dos veces una serie de diluciones en placa utilizando RPMI 1640. Las concentraciones finales estuvieron en el rango de 0.125 a 128 µg/mL en DMSO al 1%.

MIC se define como la concentración más baja de agente antifúngico el cual impide cualquier crecimiento visible y se determinó después de 48 horas de incubación para las levaduras (35 °C) y después de cinco días de incubación para hongos filamentosos (35 °C).

10 Resultados

Los valores de MCI para los compuestos más preferibles, calculados como las medias geométricas de los valores obtenidos en dos experimentos individuales, se reportan en la Tabla 6

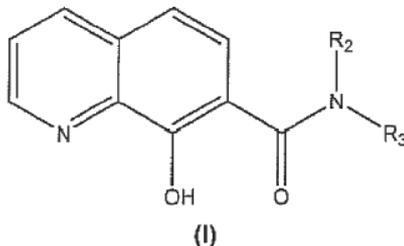
TABLA 6

Ej.	<i>Trycophyton Rubrum</i> ATCC 28188	<i>Tricophyton Mentagrophytes</i> ATCC 9533	<i>Aspergillus Niger</i> ATCC 16404	<i>Scopulariopsis Brevicaulis</i> ATCC 36840	<i>Candida Albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida Glabrata</i> ATCC 90030
10	1.00	2.00	0.25	2.00	2.00	2.00
6	1.41	1.41	0.50	1.41	1.41	2.00
29	2.00	1.00	0.13	2.00	4.00	4.00
49	0.71	1.41	0.25	1.00	2.00	2.83
56	2.00	1.00	0.71	2.00	1.41	2.00
70	1.00	2.00	0.25	1.00	2.00	1.00
61	1.00	2.00	0.25	0.71	2.00	2.00
71	1.00	2.00	0.25	0.71	2.00	2.83
72	1	2	0.25	0.50	2	2
73	2	2	0.125	4	2	1
74	1	1.41	0.18	0.71	2	2

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde R_2 y R_3 , independientemente uno de otro, se seleccionan de:

- 5 a) $-C_1-C_6$ alquilo, con la condición de que R_2 y R_3 no son ambos metilo,
- b) $-(CH_2)_n$ -arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo ,
- c) $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,
- d) $-(CH_2)_n$ -heterociclo,
- e) $-(CH_2)_n-OR_6$,
- 10 f) $-(CH_2)_n-CN$,
- g) $-(CH_2)_n-NR_4R_5$,
- h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- 15 i) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (i) un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxí;

en donde R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, se seleccionan de:

- a) -H,
- 20 b) $-C_1-C_6$ alquilo,
- c) $-(CH_2)_n$ -arilo,
- d) $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,
- e) $-(CH_2)_n$ -heterociclo,
- f) $-(CH_2)_n-OR_6$,
- 25 g) $-(CH_2)_n-CN$,
- h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- j) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o
- 30

en donde R_6 es seleccionado de:

- a) -H,

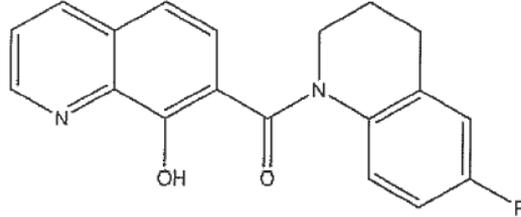
- b) -C₁-C₆ alquilo,
 c) -(CH₂)_n-arilo,
 d) -(CH₂)_n-cicloalquilo, o
 e) -(CH₂)_n-heterociclo,;
- 5 y en donde n es un entero de 0 a 6.
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde R₂ y R₃, independientemente uno de otro, se seleccionan de:
- a) -C₁-C₆ alquilo, con la condición de que R₂ y R₃ no son ambos metilo,
 b) -(CH₂)_n-arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo,
- 10 c) -(CH₂)_n-cicloalquilo,
 d) -(CH₂)_n-heterociclo,
 e) -(CH₂)_n-OR₆,
 f) -(CH₂)_n-CN,
- 15 g) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, o
 h) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (i) un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxilo
- 20 y/o en donde R₆ es H.
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde R₂ y R₃, independientemente uno de otro, se seleccionan de:
- a) -C₁-C₆ alquilo, con la condición de que R₂ y R₃ no son ambos metilo,
 b) -(CH₂)_n-arilo, 4-halo-bencilo o 4-halo-fenilo o
- 25 c) tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (i) un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos saturados o insaturados o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o (ii) una dihidroquinolina sustituida por halo y/o hidroxilo
- 30 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteromonociclo de 5 a 8 miembros el cual está fusionado a uno o dos anillos insaturados o saturados o a otros heterociclos que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es un entero de 0 a 2.
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:
- 35 8-Hidroxi-N-metil-N-(4-(2-fenilpropan-2-il)bencil)quinolin-2-carboxamida;
 N-Bencil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(isoindol-2-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(morfolino)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(piperidin-1-il)metanona;

- 8-Hidroxi-N-metil-N-fenetilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(indolin-1-il)metanona;
 N-(Furan-2-ilmetil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 5 N-(4-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-(4-metoxifenil)-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 8-Hidroxi-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-fenilquinolin-7-carboxamida;
- 10 N-(4-Clorofenil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 N-Etil-8-hidroxi-N-fenilquinolin-7-carboxamida;
 N-Ciclohexil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)quinolin-7-carboxamida;
- 15 N-(2-Cianoetil)-N-(furan-2-ilmetil)-8-hidroxiquinolin-7-carboxamida;
 N-(2-Cianoetil)-8-hidroxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)quinolin-7-carboxamida;
 N-Etil-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 8-Hidroxi-N-metil-N-propilquinolin-7-carboxamida;
 (3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 20 (5-Bromoindolin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(5-nitroindolin-1-il)metanona;
 8-Hidroxi-N-fenil-N-propilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
- 25 N-(4-Fluorobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 N-(3-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona;
 (4-*tert*-Butilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (S)-8-Hidroxi-N-metil-N-(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida;
- 30 N-Bencil-8-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)quinolin-7-carboxamida;
 (3,3-Dimetilpiperidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 N-(2-Bromobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-fenilpiperidin-1-il)metanona;
 ((4aS,8S,8aR)-8-Hidroxi-octahidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;

- (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpiperidin-1-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-fenilpiperidin-1-il)metanona;
 (1,1-Dioxa-tiomorfolin-4-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona;
- 5 (R)-8-Hidroxi-N-(1-feniletil)quinolin-7-carboxamida;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona;
 (2,5-Dimetilpirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-fenilpirrolidin-1-il)metanona;
 (3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
- 10 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metilpiperidin-1-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-nitroindolin-1-il)metanona;
- 15 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (5-Bromo-8-hidroxiquinolin-7-il)(isoindolin-2-il)metanona;
 (Hexahidro-1H-isoindol-2(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
- 20 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(4-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (8-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(6-isopropil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
 (6-Cloro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(7-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona;
- 25 (6-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona.
 (8-Hidroxiquinolin-7-il)(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona;
 N-(4-Bromofenil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
 (Decahidro-1H-carbazol-9(9aH)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 N-(4-Clorobencil)-8-hidroxi-N-metilquinolin-7-carboxamida;
- 30 (5,7-Difluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (7-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (5-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (6-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;
 (5-Cloro-8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona;

(2H-Benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(8-hidroxiquinolin-7-il)metanona.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, para uso como un medicamento.

5 9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, para uso como agente antifúngico.

10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones fúngicas.

10 11. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha infección fúngica es de *Tricophyton Rubrum*, *Tricophyton Mentagrophytes*, *Aspergillus Niger*, *Scopulariopsis Brevicaulis* o *Candida*, tales como *Candida Albicans* o *Candida Glabrata*.

12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el destinatario de dicho tratamiento o prevención es un mamífero, preferiblemente un humano.

13. Una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, junto con al menos un vehículo, excipiente, y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.