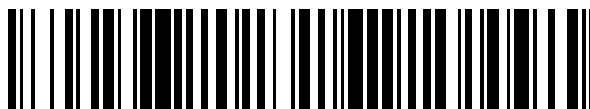


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 298**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 19/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 215/233	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2012 E 12734923 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2731932**

54 Título: **Compuestos de aminometilquinolona**

30 Prioridad:

12.07.2011 US 201161506702 P

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

25.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BILOTTA, JOSEPH ANTHONY;
CHEUNG, ADRIAN WAI-HING;
FIROOZANIA, FARIBORZ;
GUERTIN, KEVIN RICHARD;
HAYDEN, STUART;
HAYNES, NANCY-ELLEN;
LUKACS-LESBURG, CHRISTINE M.;
MARCOPULOS, NICHOLAS;
MERTZ, ERIC;
QI, LIDA;
QIAN, YIMIN;
SO, SUNG-SAU;
TAN, JENNY y
THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 561 298 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aminometilquinolona

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

El documento de Patente WO2005/091857 desvela derivados de naftiridina para el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados. Stem *et al.* describe las farmacomodulaciones alrededor de las 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamidas, una clase de potentes ligandos del receptor cannabinoide selectivo CB2 (J. Med. Chem., 2007, 50 (22), Pág. 5471-5484).

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones. Además de la hinchazón de las articulaciones y del dolor causado por el proceso inflamatorio, la mayoría de los pacientes de RA desarrollan finalmente lesión y deformación articular debilitante. Varias líneas de evidencias farmacológicas y genéticas concluyentes en modelos celulares y animales sugieren claramente la relevancia e importancia de la JNK activada en la patogénesis de RA. En primer lugar, la activación anómala de JNK se ha detectado tanto en articulaciones artríticas humanas de pacientes de RA como en articulaciones artríticas de roedores de modelos animales de artritis. Además, la inhibición de la activación de JNK mediante inhibidores selectivos de JNK bloqueó las citoquinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviocitos, macrófagos y linfocitos humanos. De forma importante, la administración de los inhibidores selectivos de JNK en ratas con artritis adyuvante o en ratones con artritis inducida por colágeno protegió de forma eficaz las articulaciones de la destrucción y redujo significativamente la hinchazón de la pata por inhibición de la expresión de citoquina y colagenasa.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por hiperreactividad bronquial asociada a cambios estructurales de las vías aéreas. Se ha mostrado que este trastorno está dirigido por numerosos tipos de células de las vías aéreas, incluyendo linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, neutrófilos y células epiteliales. Las JNK han surgido como dianas terapéuticas prometedoras para el asma basándose en los estudios recientes de prueba de concepto: se ha mostrado que los inhibidores de JNK bloquearon considerablemente la producción de RANTES en células activadas de músculo liso de la vía aérea humana. De forma más importante, los inhibidores de JNK mostraron una buena eficacia en modelos crónicos de rata y ratón por su capacidad para reducir la infiltración celular, inflamación, hiperreactividad, proliferación de músculo liso, y producción de IgE. Estas observaciones sugieren papeles importantes de las JNK en la inflamación alérgica y el proceso de remodelación de la vía aérea asociado a hiperreactividad. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de JNK sea beneficioso para el tratamiento del asma.

La diabetes de tipo 2 es la enfermedad metabólica más seria y prevalente caracterizada por resistencia a la insulina y deficiencia de secreción de insulina como resultado de inflamación crónica de bajo nivel y metabolismo lipídico anómalo asociado estrés oxidativo. Se ha informado que la actividad de JNK es anormalmente elevada en diversos tejidos diana diabéticos en condiciones obesas y diabéticas. La activación de la ruta de JNK mediante citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo regula negativamente la señalización de insulina a través de la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) en Ser³⁰⁷, contribuyendo por lo tanto a la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Evidencias genéticas concluyentes provinieron de estudios elegantes de modelos animales que usan ratones jnk^{-/-} cruzados con ratones obesos genéticos (*ob/ob*) o ratones obesos por dieta. La pérdida de JNK1(JNK1^{-/-}), pero no las funciones de JNK2 (jnk2^{-/-}), protegió a los ratones obesos del aumento de peso, aumentó los niveles de estado estacionario de glucosa en sangre, y disminuyó los niveles de insulina en plasma. Estos estudios demostraron la utilidad potencial del inhibidor de JNK en el tratamiento de obesidad/diabetes del tipo 2.

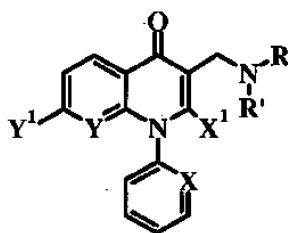
Las enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer (AD), Parkinson (PD) y Stroke son enfermedades del SNC caracterizadas por pérdida sináptica, y atrofia y muerte neuronal. Se ha mostrado que la ruta de JNK que conduce a la activación de c-Jun desempeña un papel causal en la apoptosis de neuronas embrionarias primarias

aisladas y múltiples líneas celulares neuronales tras la inducción de una diversidad de estímulos. Se observó sobreactivación de JNK en cerebros humanos de pacientes de AD o secciones cerebrales de roedores derivadas de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se detectó un aumento de fosfo-JNK en los cerebros postmortem de pacientes de AD. La administración de péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el modelo de roedor de AD inducida por la administración de péptido β -amiloide previno el deterioro de la plasticidad sináptica. En los modelos animales de PD (modelo MPTP), se observó un aumento de fosfo-MKK4 y fosfo-JNK de forma concomitante con la muerte celular neuronal. La transferencia de un gen adenoviral de péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) al cuerpo estriado de los ratones atenuó el deterioro del comportamiento por inhibición de JNK mediada por MPTP, c-Jun y activación de caspasa, bloqueando por lo tanto la muerte celular neuronal en la sustancia negra. Además, en el modelo animal de apoplejía isquémica inducida por excitotoxicidad de glutamato, los ratones deficientes en JNK3, pero no JNK1 o JNK2, fueron resistentes a los temblores o la muerte neuronal mediada por ácido kaínico (agonista del receptor de glutamato). Estos datos sugieren que JNK3 fue principal responsable de la excitotoxicidad de glutamato, un importante componente en afecciones sistémicas. Tomados en su conjunto, los datos han sugerido a las JNK como diana atractiva para múltiples enfermedades del SNC asociadas a muerte celular neuronal.

El crecimiento, proliferación y migración celular descontrolados junto con angiogénesis no regulada conduce la formación de tumores malignos. La ruta de transducción de señal de JNK puede no actuar exclusivamente en apoptosis, activación sostenida de JNK que conduce a la activación de AP1 que se ha visto recientemente implicada por contribuir a la supervivencia celular de tipos de cáncer específicos tales como tumores gliales y linfoblastos B transformados por BCL-ABL. En el caso de los tumores gliales, se ha observado una mejoría de la actividad de JNK/AP1 en la mayoría de las muestras de tumores de cerebro primarias. Para los linfoblastos B transformados, BCL-ABL ha mostrado activar la ruta de JNK en la expresión regulada por aparición de gen antiapoptótico bcl-2. De forma interesante, la resistencia a multifármaco y la hiperproliferación observada en pacientes de AML (leucemia mieloide aguda) resistentes al tratamiento se ha asociado causalmente a la actividad sostenida de JNK presente en estas muestras de AML. La activación de JNK en células de leucemia dio como resultado la expresión inducida de bombas de evacuación tales como mdrl y MRP1 responsables de la resistencia a multifármaco. Además, los genes con un beneficio de supervivencia en respuesta a estrés oxidativo incluyendo glutatión-S-transferasa π y γ -glutamyl cisteína sintasa también se regularon positivamente mediante la ruta activada de JNK.

Las enfermedades renales se caracterizan por pérdida de la función de nefronas causada por glomeruloesclerosis progresiva y fibrosis tubulointersticial. La enfermedad renal se puede desarrollar como una consecuencia de numerosas afecciones que incluyen inflamación, hipertensión, diabetes, o lesión tisular aguda causada por antibióticos, agentes de contraste, u otras sustancias nefrotóxicas. Se ha mostrado que la señalización de JNK se regula positivamente en especies de patologías de numerosas enfermedades renales humanas, incluyendo glomerulonefritis mediada o no mediada por inmunidad, nefropatía diabética, hipertensión, lesión aguda, y parece desempeñar un papel de señalización en enfermedad renal poliquística. Evidencias concluyentes del papel principal de JNK y del potencial terapéutico de los inhibidores de JNK están avaladas por estudios en modelos animales de lesión renal. JNK aumentó en un modelo de glomerulonefritis inducida por membrana basal anti-glomerular de rata y la función renal mejoró mediante un inhibidor específico en paradigmas de enfermedad tanto aguda como crónica. JNK también aumentó en la rata hipertensa sensible a sal de Dahl, un modelo de enfermedad renal hipertensiva, así como en modelos de lesión renal por isquemia-reperfusión. Los mecanismos celulares mediante los que puede contribuir JNK a la lesión renal son, en parte, mediante la regulación positiva de mediadores proinflamatorios en macrófagos, así como por activación de rutas profibróticas, y proapoptóticas directamente en células de los glomérulos renales y el epitelio tubular. La capacidad de mejorar la función renal por inhibición de JNK en múltiples modelos de enfermedad, sugiere a las JNK como dianas atractivas para terapia de enfermedades renales de diversa etiología.

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



I

en la que:

R es -C(=O)A, -C(=O)OA, -C(=O)NHA, -C(=N-C $\equiv$ N)A, -C(=N-C $\equiv$ N)NHA, o A;

A es alquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, adamantilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹;

cada A¹ es independientemente A² o A³;

cada A² es independientemente hidroxilo, halo, u oxo;

cada A³ es independientemente alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo
bicíclico, heteroarilo, amino, alquil inferior amino, dialquil inferior amino, amido, éster de alquilo inferior, sulfonilo,
sulfonamido, -C(=O), o -C(=O)O, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi
inferior, fenilo, hidroxilo cicloalquilo, amino, alquil inferior amino, dialquil inferior amino, éster de *terc*-butilo de ácido
carbámico, sulfonilo, alquil inferior sulfonil heterocicloalquilo, o hidroxilo alquilo inferior;

R' es H o metilo;

X es CX';

X' es H o halo;

X¹ es H, 2-oxazolilo, dimetil amido, o éster de alquilo inferior;

Y es CH o N; y

Y¹ es H, halo, alcoxi inferior, o halo alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK en un sujeto que tiene un
trastorno mediado por JNK, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto con necesidad de la misma una
cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

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

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, se usan los siguientes términos en la presente Solicitud, incluyendo la memoria
descriptiva y las reivindicaciones, y tienen las definiciones que se dan a continuación. Se ha de indicar que, como se
usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el", y "la"
incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. De ese modo, la expresión
"uno" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de una de esa entidad; por
ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Como tal, los términos "un"
(o "uno" o "una"), y las expresiones "uno o más", y "al menos uno" se pueden usar de forma intercambiable en el
presente documento.

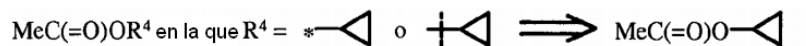
Como se usa en la presente memoria descriptiva, ya sea en una expresión transicional o en el cuerpo de una
reivindicación, se ha de interpretar que los términos "comprende" y "comprender" tienen un significado abierto. Es
decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las expresiones "tener al menos" o "incluir al menos".
Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye al menos las
etapas indicadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o
composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características
o componentes indicados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente otra cosa, la palabra "o" se usa en
el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "o/o".

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en
cualquier ocasión sin importar la presencia o ausencia de una variable que tenga una definición igual o diferente
dentro del mismo compuesto. De ese modo, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como
"independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R"
puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R, X, X¹, Y¹, e Y²) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que
representa y que describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada
aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes
y/o variables son permisibles solos si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refieren cada uno al punto de unión
de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que es parte. De ese modo, por ejemplo:



El símbolo "  ", como se usa en el presente documento, se refiere un enlace que puede estar en la configuración
cis o *trans*.

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

El término "opcional" u "opcionalmente", como se usa en el presente documento, significa que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye los casos en los que el suceso o circunstancia se produce y los casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar de forma aproximada, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo prolongando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos.

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

Los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el significado entendido habitualmente por los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se indique otra cosa. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Los trabajos de referencia convencionales que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Cualquier material y/o método adecuado conocido por los expertos en la materia se puede utilizar para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferentes. Los materiales y reactivos a los que se hace referencia en la siguiente descripción de los ejemplos se pueden obtener en fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones que se describen en el presente documento se pueden adjuntar para formar combinaciones químicamente pertinentes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo". Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo seguido de otro término, como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", este pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. De ese modo, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, e incluye de ese modo bencilo, feniletilo, y difenilmetilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etc. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subconjunto de los grupos heteroalquilo definidos posteriormente. El término - (ar)alquilo se refiere a un grupo alquilo o aralquilo sin sustituir. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a un grupo arilo o heteroarilo.

El término "acilo" como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula -C(=O)R en la que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula C(=O)R en la que R es alquilo como se define en el presente documento. La expresión acilo C_{1-6} se refiere a un grupo -C(=O)R en el que R contiene 1-6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" como se usa en el presente documento significa un grupo de fórmula C(=O)R en la que R es un grupo arilo; el término "benzoílo" como se usa en el presente documento indica un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo. El término "alquilo" como se usa en el presente documento representa un resto de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena sin ramificar o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo compuesto por 1 a 10 carbonos. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo seguido de otro término, como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. De ese modo, por ejemplo, "fenilalquilo" representa el radical R'R''- , en el que R' es un radical fenilo, y R'' es un radical alquilenilo como se define en el presente documento con la interpretación de que el punto de unión del resto fenilalquilo estará en el radical alquilenilo. Algunos ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de forma similar excepto por que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de forma similar excepto por que R' es opcionalmente un radical arilo o a heteroarilo.

El término "alquileo" como se usa en el presente documento representa un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(\text{CH}_2)_n$) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{CHMe}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CH}_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso de metileno, las valencias libres de un grupo alquileo no se unen al mismo átomo. Algunos ejemplos de radicales alquileo incluyen, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo $-\text{O}-$ alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" como se usa en el presente documento representa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido previamente. "Alcoxi C_{1-10} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un $-\text{O}-$ alquilo en el que alquilo es C_{1-10} .

El término "amido" como se usa en el presente documento significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino adjunto al resto molecular matriz a través de un grupo carbonilo (grupo $-\text{C}(=\text{O})-$). Los ejemplos representativos de amido incluyen, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

El término "amino", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-\text{NH}_2$.

"Ariilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de restos ariilo incluyen, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfido, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, opcionalmente sustituidos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término "base" incluye, NaOH , KOH , LiOH y carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, bicarbonato sódico, carbonato de cesio.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Algunos ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Heterocicloalquilo alquilo inferior" indica un resto de fórmula $-\text{R}^a-\text{R}^b$, donde R^a es alquileo inferior y R^b es heterocicloalquilo como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" como se usa en el presente documento significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos N, O, o S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono, con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. Como conocen bien los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus homólogos compuestos completamente por carbono. De ese modo, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener cierto grado de carácter aromático. Algunos ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos incluyen, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Algunos ejemplos de restos bicíclicos incluyen, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol y benzoisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en otro anillo; sin embargo, el punto de unión es en un anillo que contiene un heteroátomo.

El término "heterociclilo", "heterociclo", o "heterocicloalquilo" como se usa en el presente documento representa un radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno o más anillos, preferentemente de uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O o $\text{S}(\text{O})_{0-2}$), y que puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Algunos ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo,

isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo. El término "hidroxialquilo" como se usa en el presente documento representa un radical alquilo como se define en el presente documento en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes se reemplazan por grupos hidroxilo.

Las abreviaturas usadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósfera (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de Registro de Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonildimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster de etilo del ácido 2-etoxi-2*H*-quinolina-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), metil *t*-butil éter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *isopropilo* (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), *tert*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilato (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundario* (*sec*), *terciario* (*tert*-) y *neo* tiene su significado habitual cuando se usa con un resto alquilo. J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.). "Heteroalquilo" significa un resto alquilo como se define en el presente documento, que incluye un alquilo C₄-C₇ ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OR^a, -NR^bR^c, y -S(O)_nR^d (donde n es un número entero de 0 a 2), con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en los que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; cuando n es 1, R^d es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Algunos ejemplos representativos incluyen, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfoniletilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo.

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo C los átomos restantes en el anillo, con la interpretación de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de restos heteroarilo incluyen, opcionalmente sustituido imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, opcionalmente sustituidos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno", y "haluro" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a flúor, cloro, bromo, y yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por un halógeno igual o diferente. La expresión "haloalquilo inferior" representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos haloalquilos a modo de ejemplo incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CF₂CF₃, -CF₃.

"Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno a dos anillos, que incorpora uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente condensado a un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. El anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de restos heterociclilo incluyen, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo,

pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, octahidropirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazina, opcionalmente sustituidos.

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

"Grupo saliente" significa un grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Algunos ejemplos de grupos salientes incluyen, halógeno, alcano- o arilensulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no.

"Agonista" se refiere a un compuesto que mejora la actividad de otro sitio de compuesto o receptor.

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o evita la acción de otro sitio de compuesto o receptor.

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

El término "homólogo", como se usa en el presente documento, se refiere a una proteína que realiza básicamente la misma función en otras especies objeto y comparte una identidad de secuencia considerable, hasta el punto de que se reconocen en la técnica como versiones diferentes de la misma proteína, difiriendo principalmente en las especies en las que se encuentran. De ese modo, por ejemplo, ERG humana, ERG de ratón, y ERG de rata se consideran todas homólogas entre sí. "Modulador" significa una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen agonista, antagonista, como se definen en el presente documento.

"Enfermedad" y "patología" significan cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.

La expresión "línea celular" se refiere a un clon de células de mamífero inmortalizadas. Una línea celular "estable" es una línea celular que exhibe características básicamente consistentes a lo largo del tiempo (por ejemplo, con cada duplicación). Una línea celular estable dentro del alcance de la presente invención proporciona una proporción considerable de células que son capaces de proporcionar una resistencia al sellado de más de aproximadamente 50 MOhm, una amplitud de corriente de más de aproximadamente 200 pA, y proporciona una amplitud de corriente que no varía en más de aproximadamente un 20 % en una hora en condiciones de control.

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

(1) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, trimetilacético ácido, o

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

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

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

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen la tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de ese modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular en forma de H₂O, siendo tal combinación capaz de formar uno o más hidratos.

"Sujeto" incluye mamíferos y pájaros. "Mamíferos" significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos incluyendo seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y cobayas. El término "sujeto" no indica una edad o un sexo particulares.

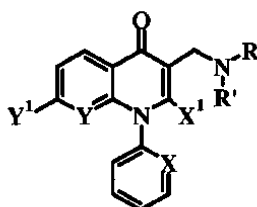
"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una patología, es suficiente para efectuar tal tratamiento de la patología. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la patología que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del practicante médico o veterinario al cargo, y otros factores.

"Efecto farmacológico", como se usa en el presente documento, incluye los efectos producidos en el sujeto que consiguen el fin pretendido por una terapia. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería el que da como resultado la prevención, alivio o reducción de incontinencia urinaria en un sujeto tratado.

"Tratar" o "tratamiento" de una patología incluye (i) prevenir la patología, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la patología no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la patología, pero que aún no ha experimentado o presentado síntomas de la patología; (ii) inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo de la patología o sus síntomas clínicos; o (iii) aliviar la patología, es decir, provocar una regresión temporal o permanente de la patología o sus síntomas clínicos.

Inhibidores de JNK

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



I

en la que:

- R es -C(=O)A, -C(=O)OA, -C(=O)NHA, -C(=N-C≡N)A, -C(=N-C≡N)NHA, o A;
A es alquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, adamantilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹;
cada A¹ es independientemente A² o A³;
cada A² es independientemente hidroxilo, halo, u oxo;
cada A³ es independientemente alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo bicíclico, heteroarilo, amino, alquil inferior amino, dialquil inferior amino, amido, éster de alquilo inferior, sulfonilo, sulfonamido, -C(=O), o -C(=O)O, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, hidroxilo cicloalquilo, amino, alquil inferior amino, dialquil inferior amino, éster de *tert*-butilo de ácido carbámico, sulfonilo, alquil inferior sulfonil heterocicloalquilo, o hidroxilo alquilo inferior;
R' es H o metilo;
X es CX';
X' es H o halo;
X¹ es H, 2-oxazolilo, dimetil amido, o éster de alquilo inferior;
Y es CH o N; e
Y¹ es H, halo, alcoxi inferior, o halo alquilo inferior;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R' es H.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X es CH.
- 5 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R' es H y X es CH.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y es CH.
- 10 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y es CH, R' es H y X es CH.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y¹ es Cl.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 15 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es -C(=O)A.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 20 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 25 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es 2-oxazolilo.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es 2-oxazolilo, A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 30 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es dimetil amido.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es dimetil amido, A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 35 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es H.
- 40 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es H, A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es éster de metilo.
- 45 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X¹ es éster de metilo, A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- 50 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R' es H, X es CH, Y es N, Y¹ es H o CF₃, y X¹ es 2-oxazolilo.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es -C(=O)NHA.
- 55 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R es -C(=O)NHA, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más A¹.
- 60 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más A¹, R es -C(=O)A, Y¹ es Cl, Y es CH, R' es H y X es CH.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, seleccionado entre el grupo que consiste en:

En un aspecto, la solicitud desvela un método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK en un sujeto que tiene un trastorno mediado por JNK, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

5 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es artritis.

La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es artritis reumatoide.

10 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es asma.

15 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es diabetes.

La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Alzheimer.

20 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es enfermedad de Parkinson.

La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es apoplejía isquémica.

25 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es cáncer.

30 La solicitud desvela el método para tratar un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es cáncer de cerebro.

La solicitud desvela el método para tratar un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es cáncer, el cáncer es leucemia.

35 La solicitud desvela el método de tratamiento de un trastorno mediado por JNK, en el que el trastorno mediado por JNK es enfermedad renal.

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

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

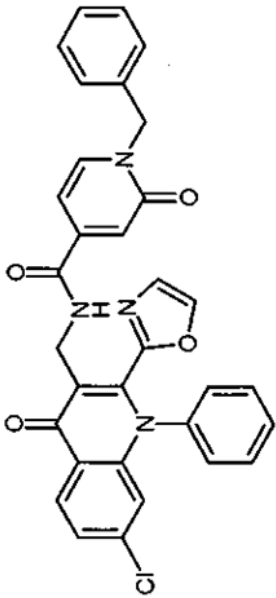
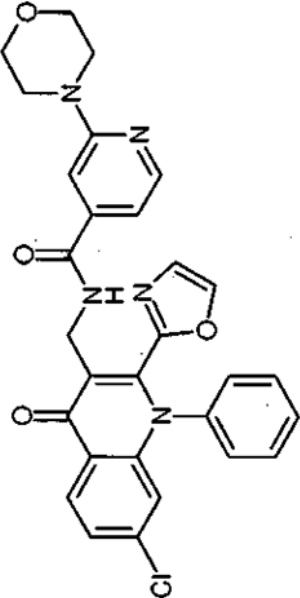
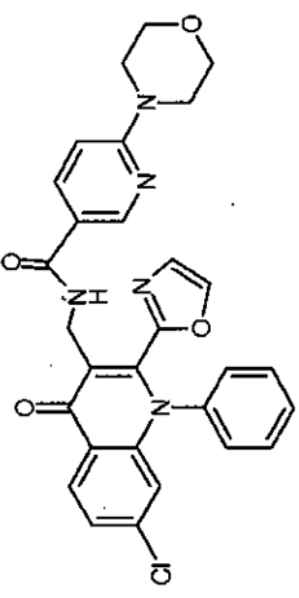
45 Compuestos

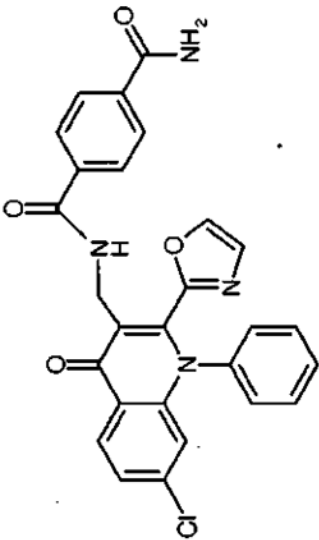
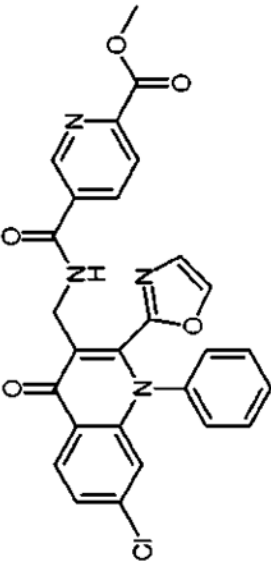
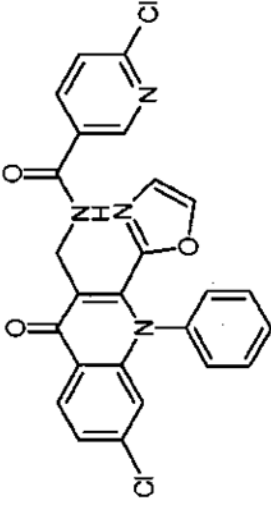
Los compuestos que se describen posteriormente son inhibidores de JNK útiles para inhibir JNK y tratar trastornos mediados por JNK. Los ejemplos de compuestos representativos incluidos por la presente invención y dentro del alcance de la invención se proporcionan en la Tabla I como compuestos.

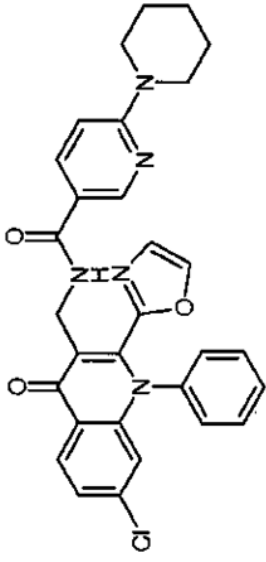
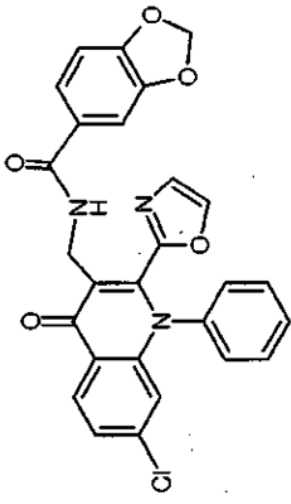
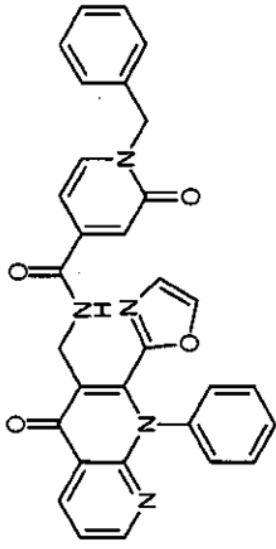
50 En general, la nomenclatura usada en la presente Solicitud se basa en AUTONOMTM v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe alguna discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado a esa estructura, se concede más peso a la estructura representada. Además, si no se indica la estequiometría de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o de puntos, se ha de interpretar que la estructura o la parte de la estructura incluye todos los estereoisómeros de la misma.

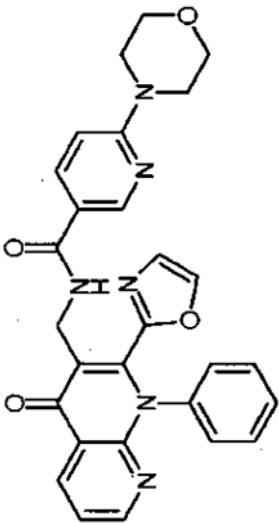
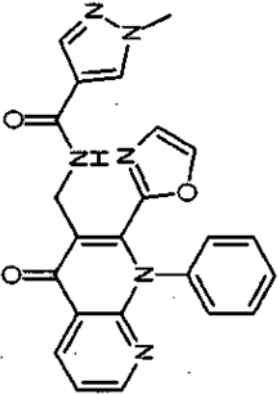
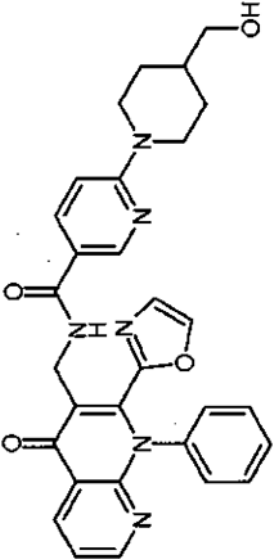
55

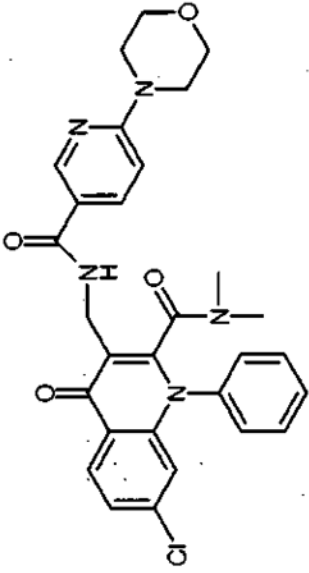
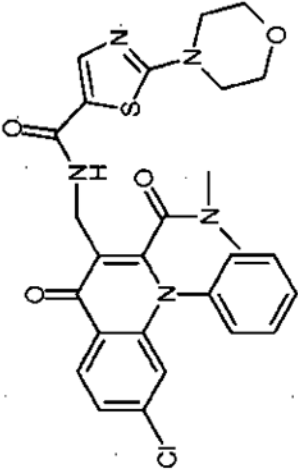
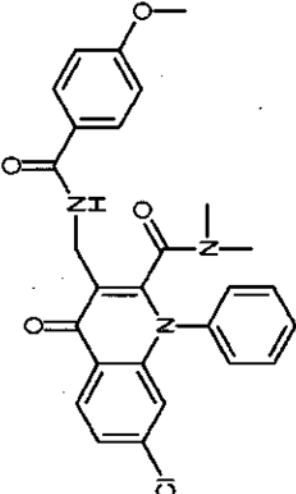
TABLA 1

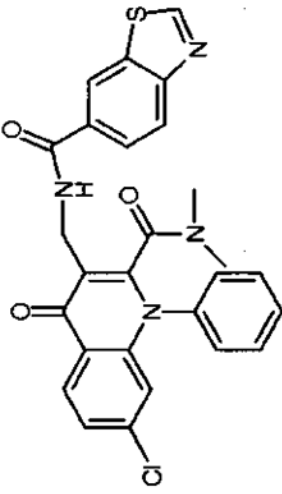
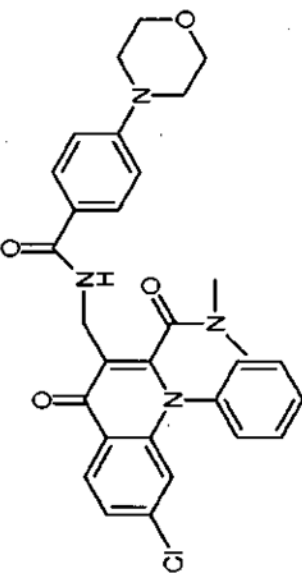
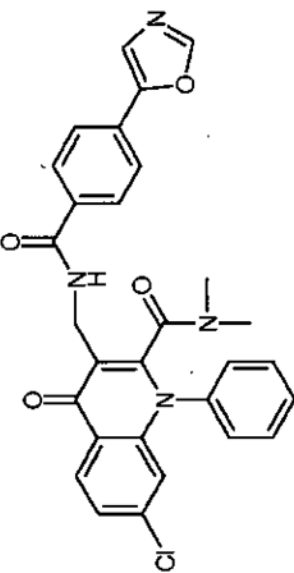
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-1		(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico
I-2		N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
I-3		N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida

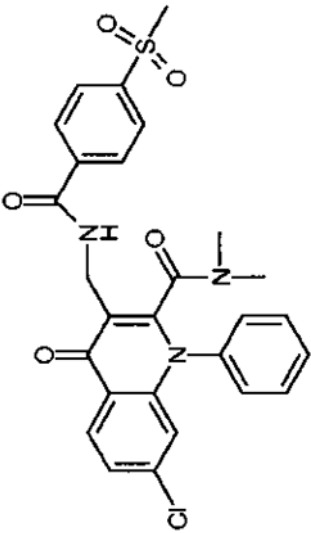
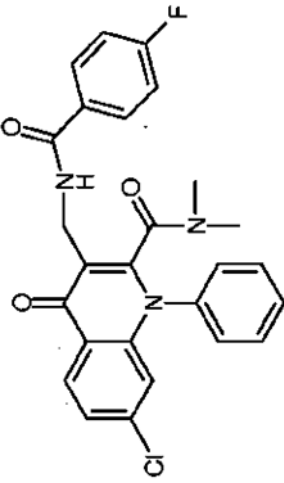
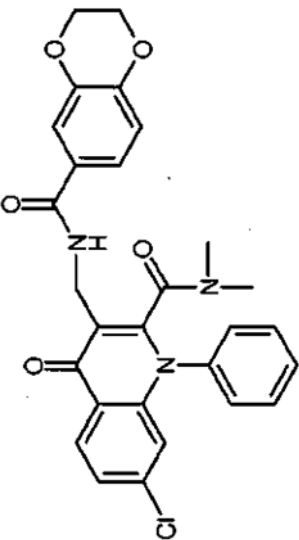
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-4		<i>N</i> -(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida
I-5		Éster de metilo del ácido 5-[(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoyl]-piridina-2-carboxílico
I-6		6-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-nicotinamida

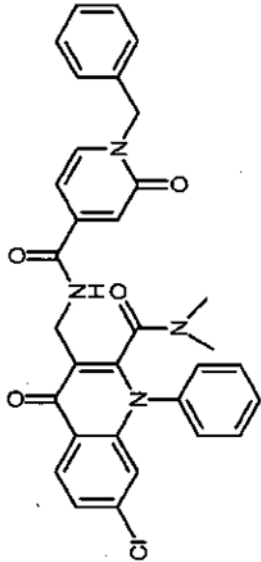
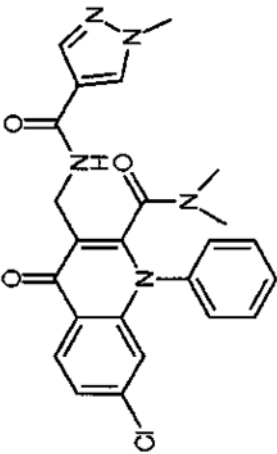
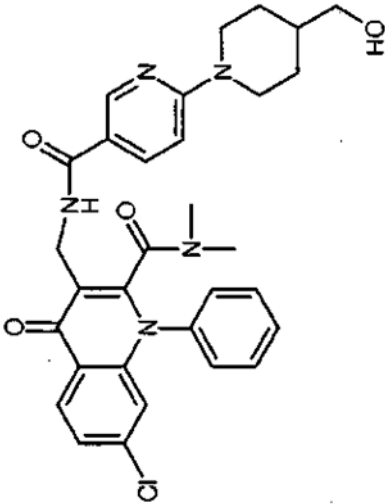
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-7		3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2]píridinil-5'-carboxílico ácido (7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida
I-8		(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
I-9		(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

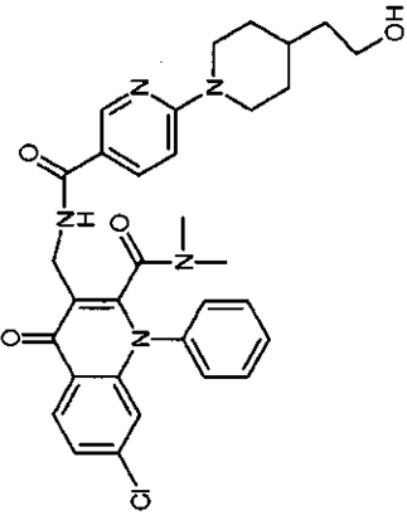
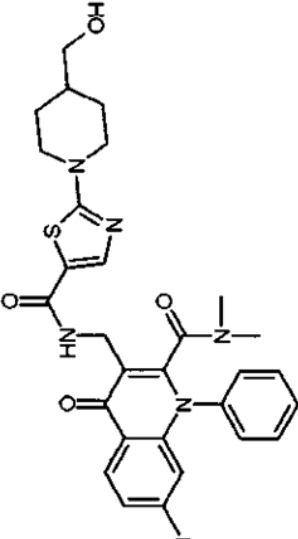
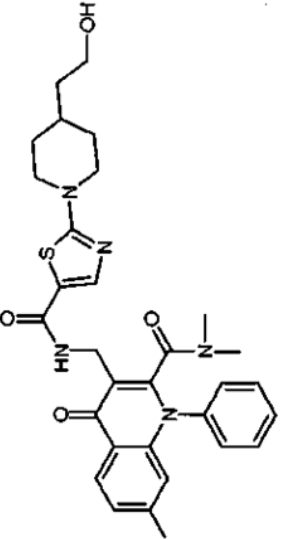
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-10		6-Morfolin-4-il-N-(2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-nicotinamida
I-11		(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
I-12		(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-5-carboxílico

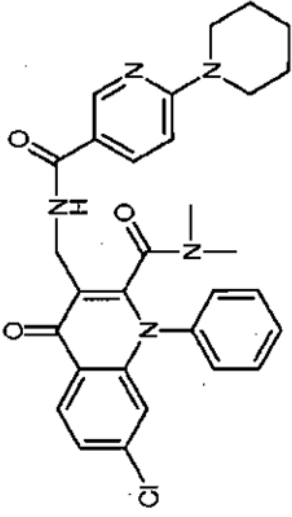
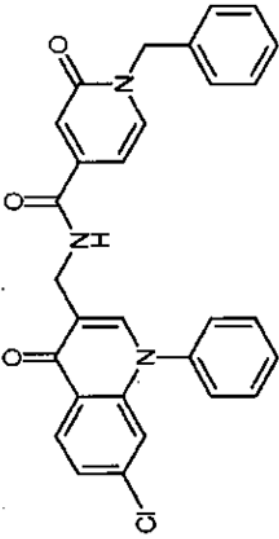
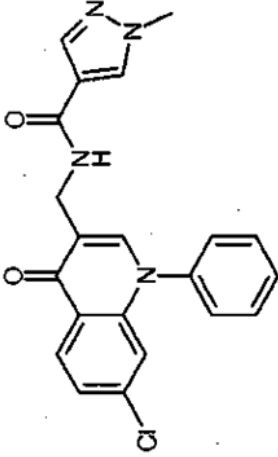
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-13		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-14		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-15		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(4-metoxibenzamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

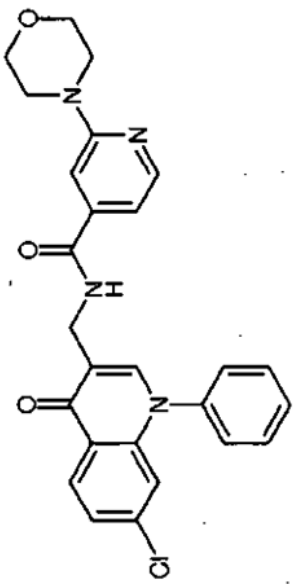
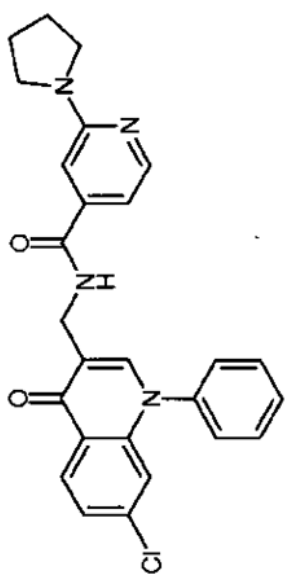
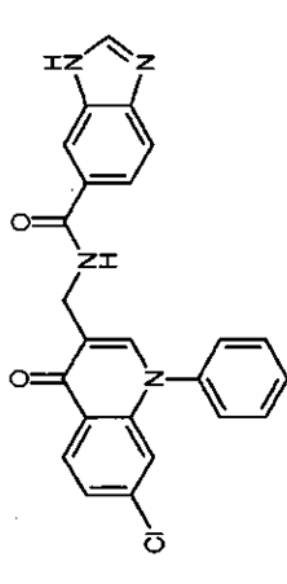
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-16		Dimetilamida del ácido 3-[[[(benzotiazol-6-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-17		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-18		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

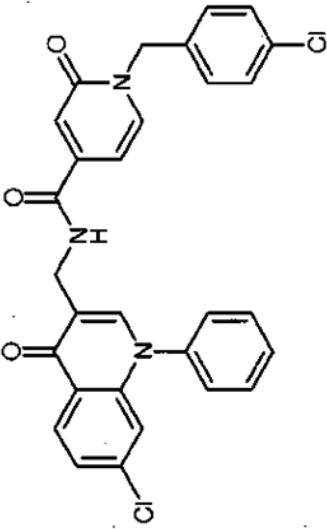
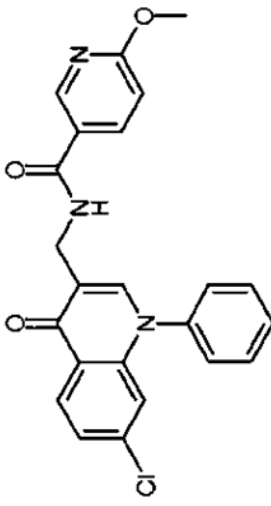
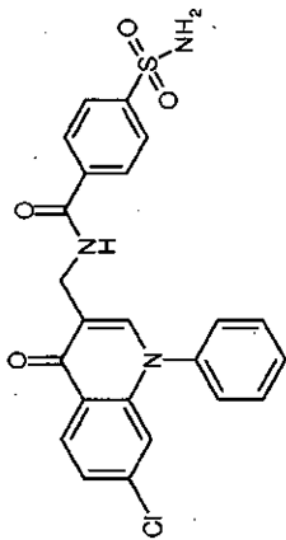
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-19		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-20		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-fluorobenzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-21		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

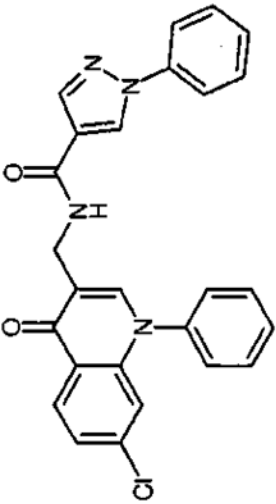
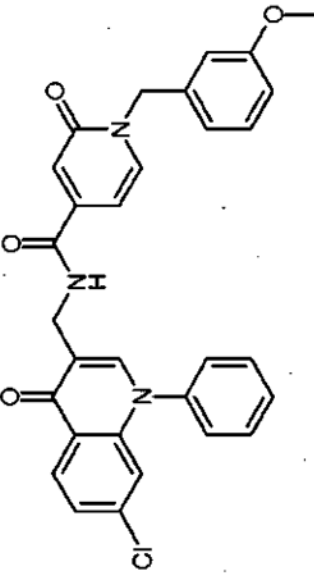
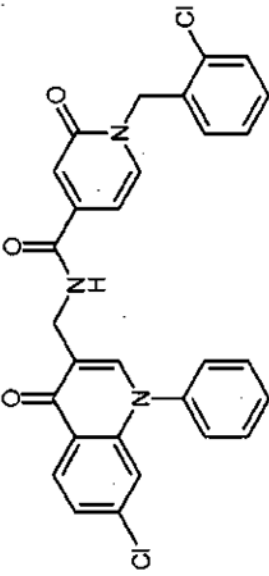
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-22		Dimetilamida del ácido 3-[(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-23		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-24		(7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroxi-1,2-bis[4-(4-hidroxi-2H-[1,2]bipiridinil-5'-carboxílico

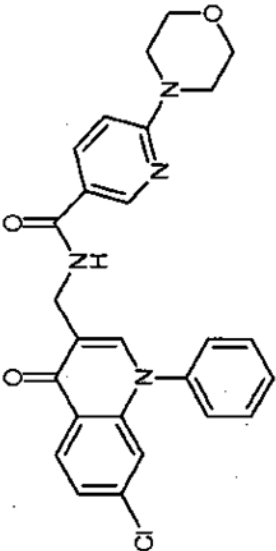
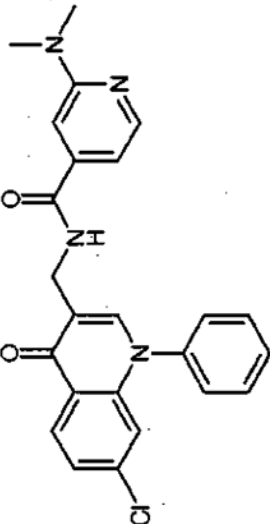
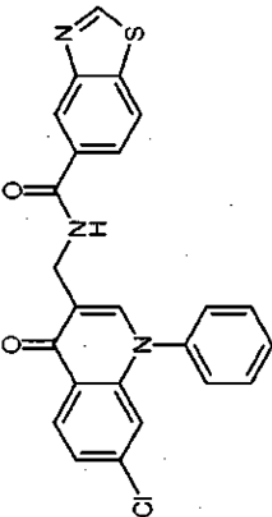
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-25		(7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]píridinil-5-carboxílico
I-26		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-([2-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carbonil]-amino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-27		Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-([2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-tiazol-5-carbonil]-amino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

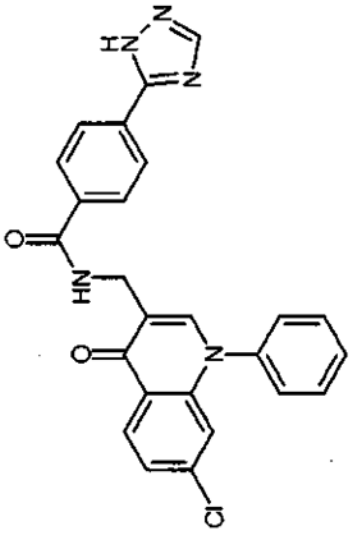
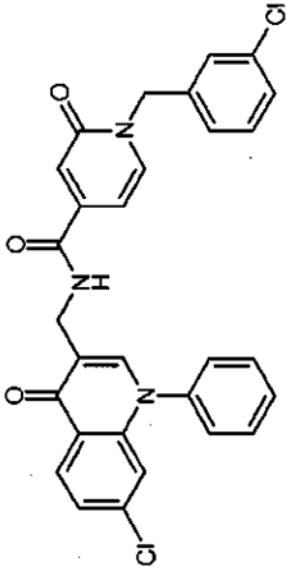
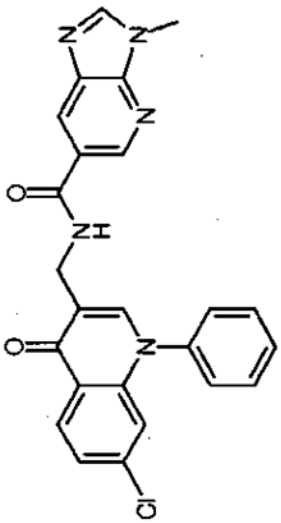
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-28		(7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']píridinil-5'-carboxílico
I-29		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico
I-30		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

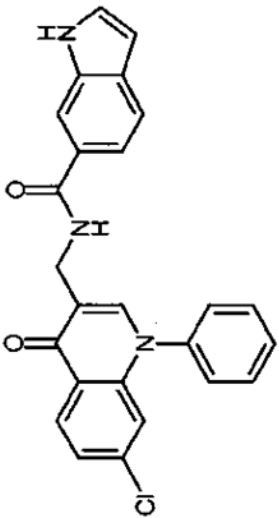
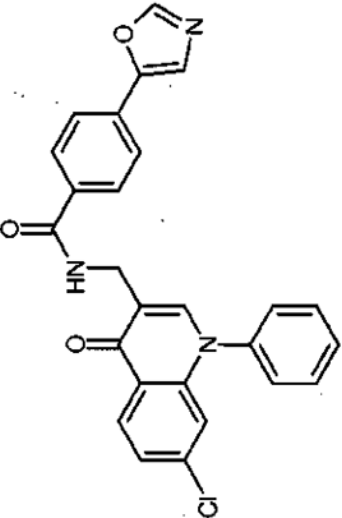
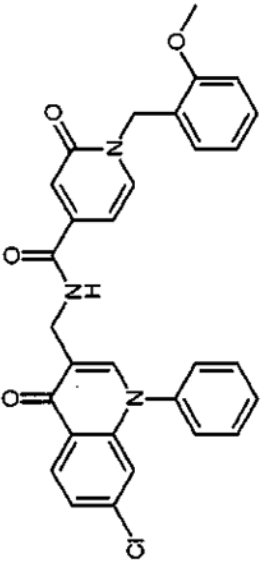
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-31		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
I-32		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida
I-33		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxílico

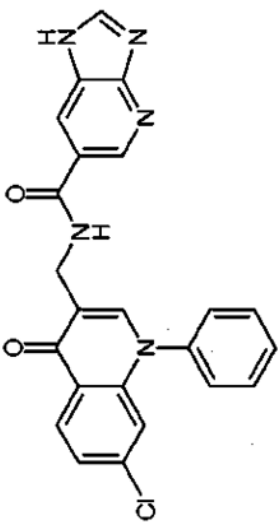
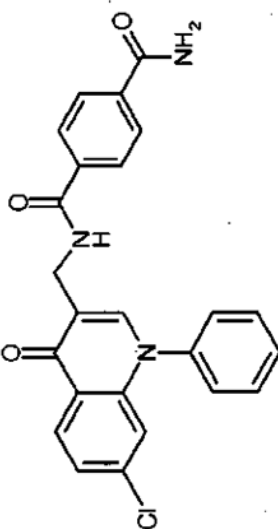
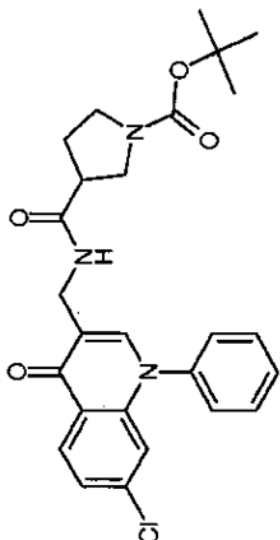
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-34		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico
I-35		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-6-metoxi-nicotinamida
I-36		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-4-sulfamoil-benzamida

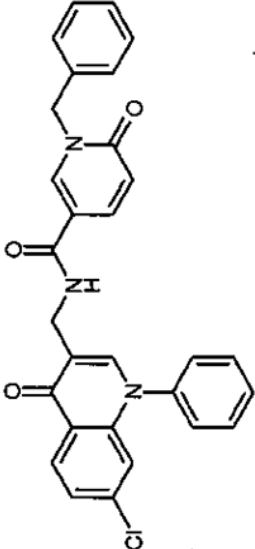
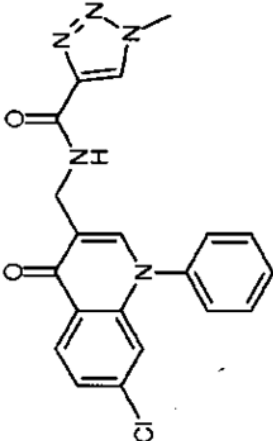
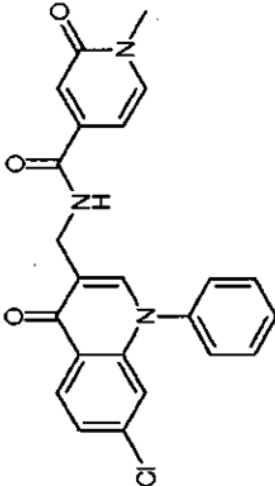
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-37		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico
I-38		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico
I-39		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico

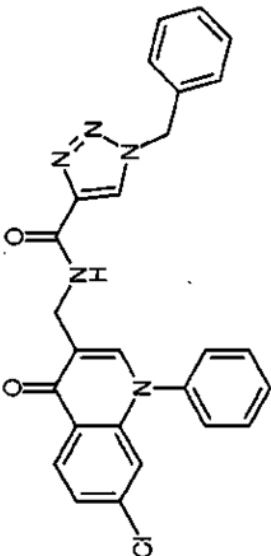
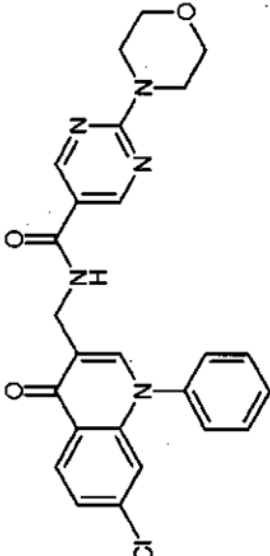
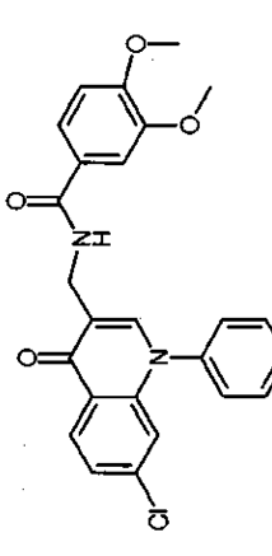
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-40		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida
I-41		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-dimetilamino-isonicotinamida
I-42		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-5-carboxílico

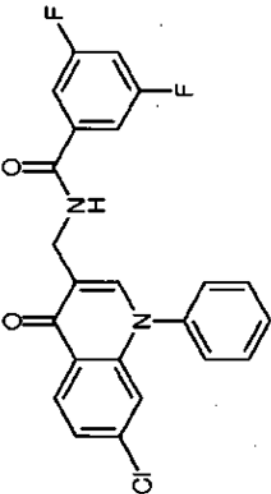
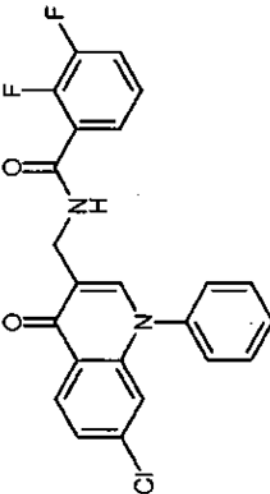
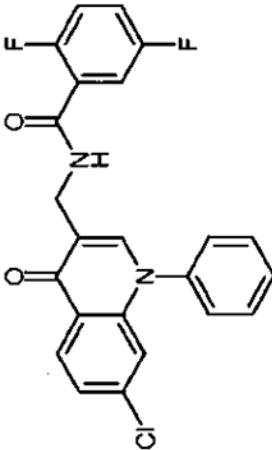
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-43		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida
I-44		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico
I-45		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-3H-imidazo[4,5-i]piridina-6-carboxílico

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-46		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico
I-47		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-oxazol-5-il-benzamida
I-48		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

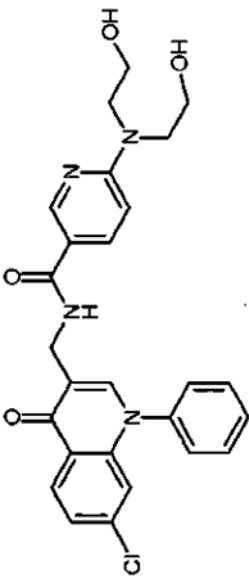
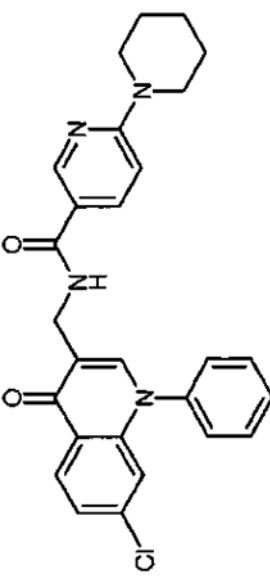
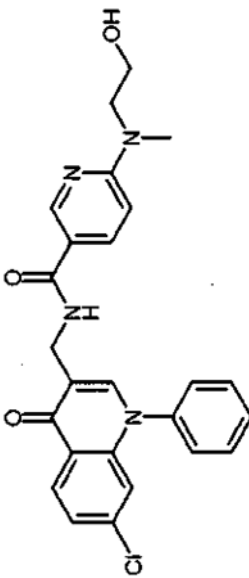
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-49		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico
I-50		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida
I-51		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido 3-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoyl]-pirrolidina-1-carboxílico

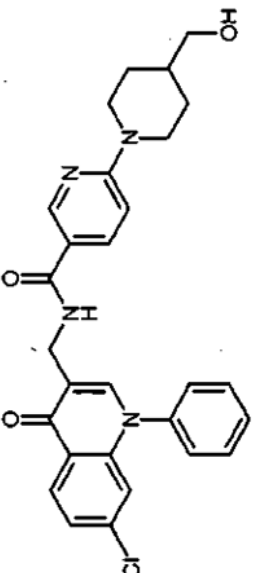
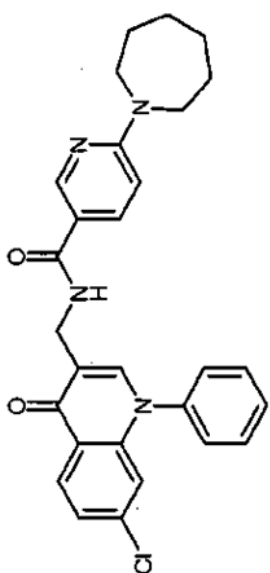
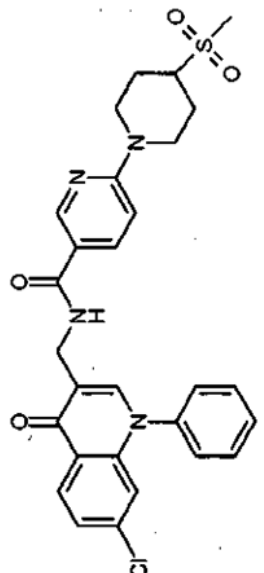
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-52		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico
I-53		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
I-54		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

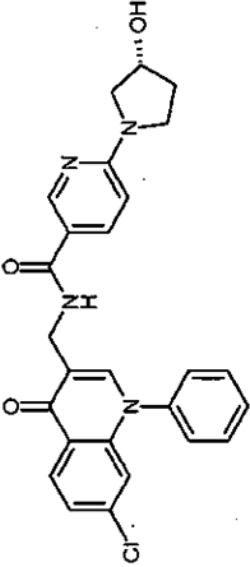
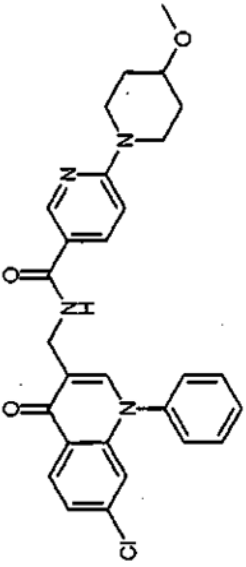
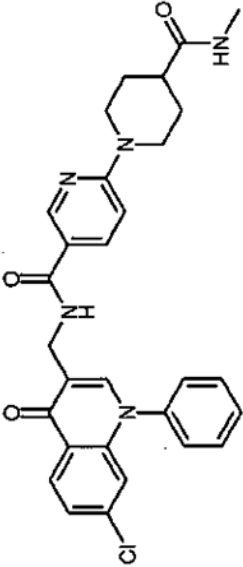
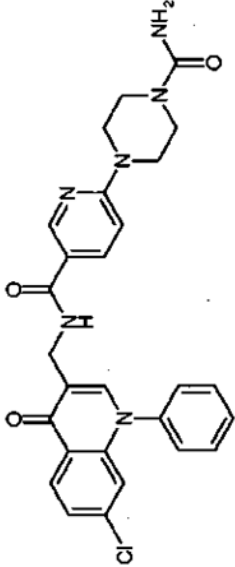
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-55		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
I-56		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico
I-57		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,4-dimetoxi-benzamida

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-58		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,5-difluoro-benzamida
I-59		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,3-difluoro-benzamida
I-60		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,5-difluoro-benzamida

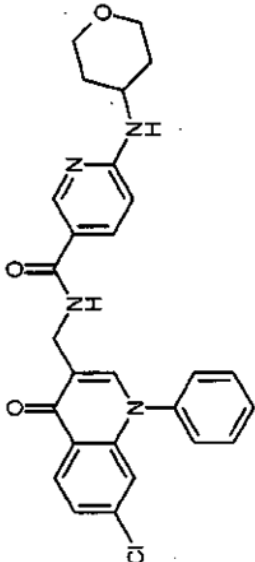
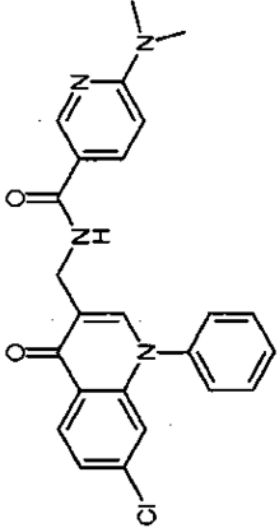
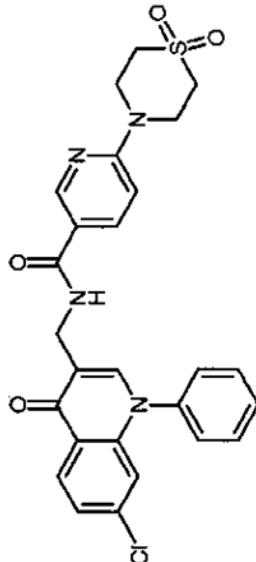
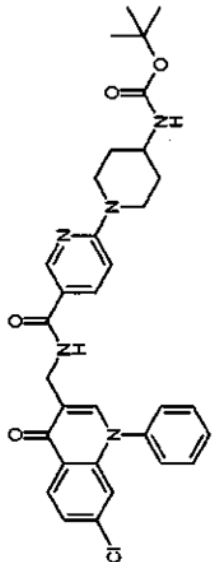
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-61		6-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida
I-62		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoyl]piridin-2-il}-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
I-63		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2'-bipiridinil-5-carboxílico

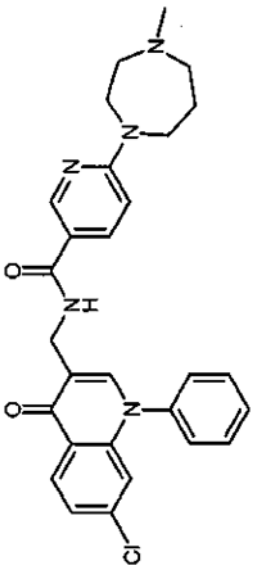
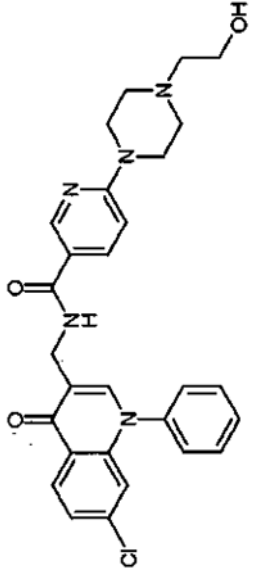
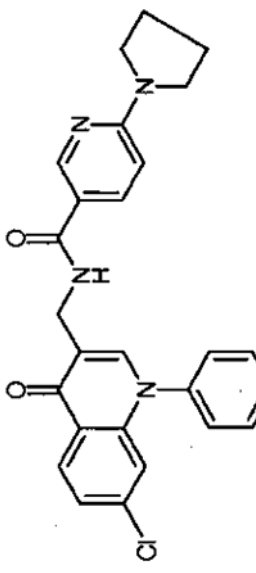
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-64		6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]- <i>N</i> -(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida
I-65		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]píridinil-5'-carboxílico
I-66		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida

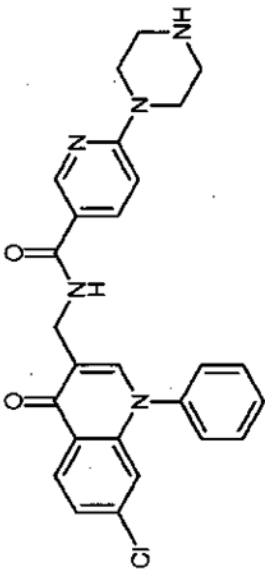
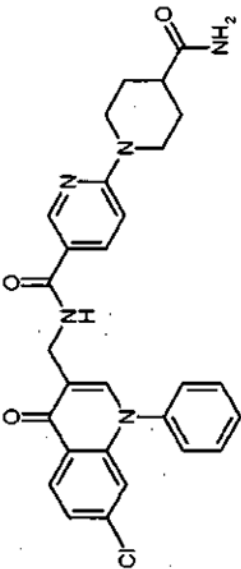
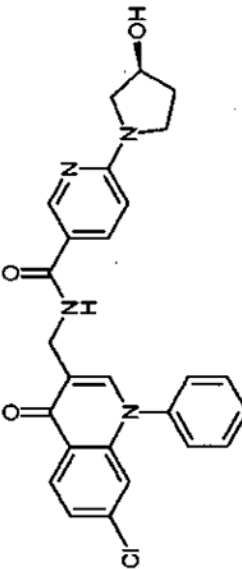
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-67		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]píridinil-5-carboxílico
I-68		6-Azepan-1-il-N-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida
I-69		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]píridinil-5-carboxílico

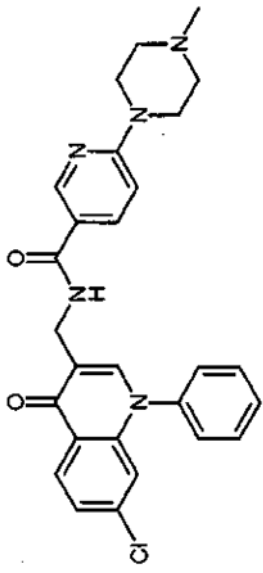
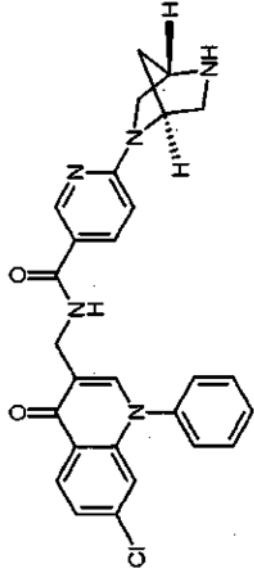
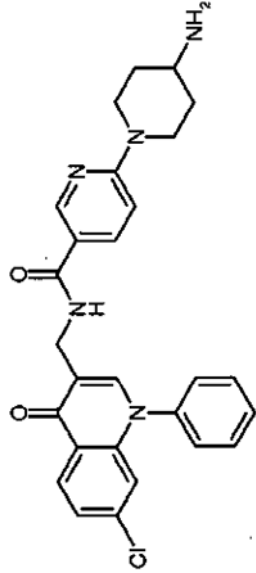
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-70		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((<i>R</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida
I-71		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]piridinil-5'-carboxílico
I-72		5'-[(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] 4-metilamida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]piridinil-4,5'-dicarboxílico
I-73		Amida del ácido 4-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoyl]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico

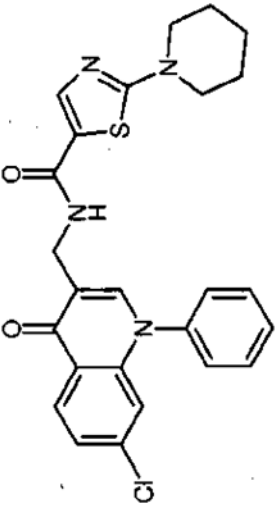
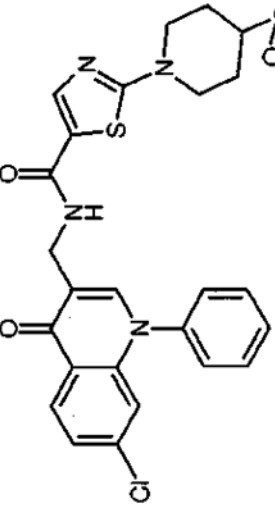
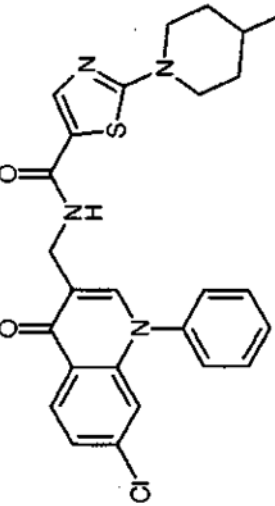
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-74		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida
I-75		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico
I-76		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico
I-77		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinamida

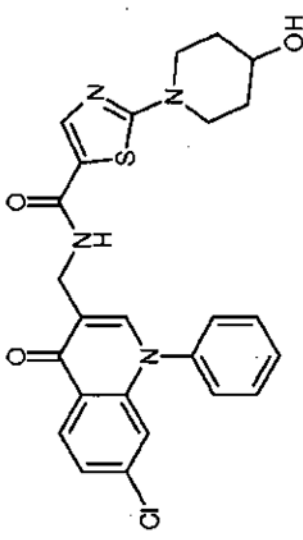
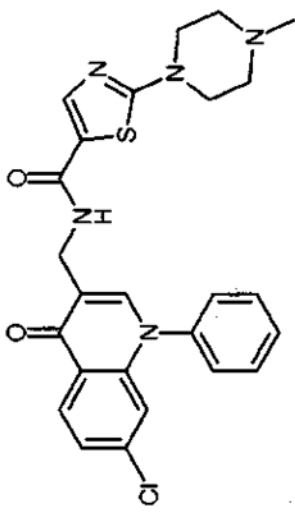
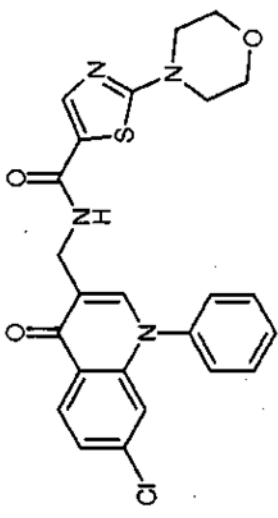
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-78		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida
I-79		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-dimetilamino-nicotinamida
I-80		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1,1-dioxo-1,2,3,4-tiomorfolin-4-il)-nicotinamida
I-81		Ester de terc-butilo del ácido {5'-[7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-carbamoil}-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2']píridinil-4-il}-carbámico

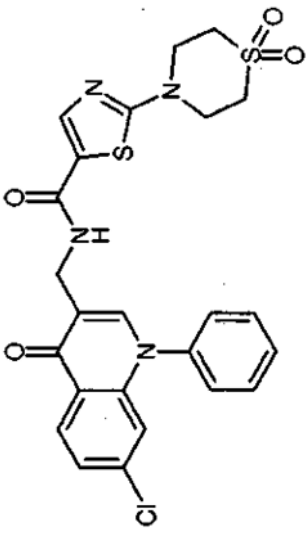
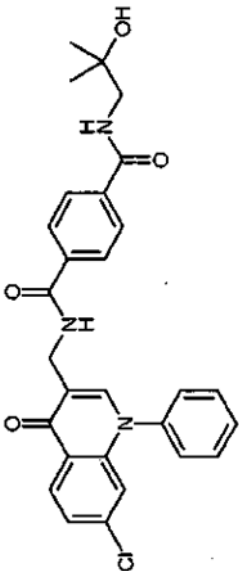
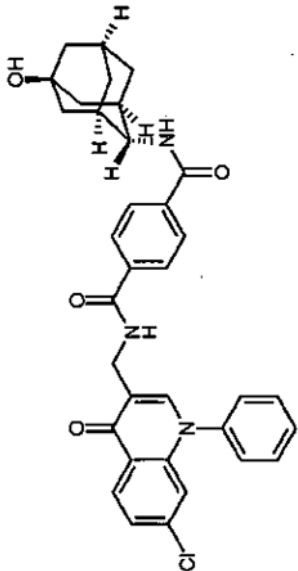
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-82		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinamida
I-83		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-nicotinamida
I-84		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida

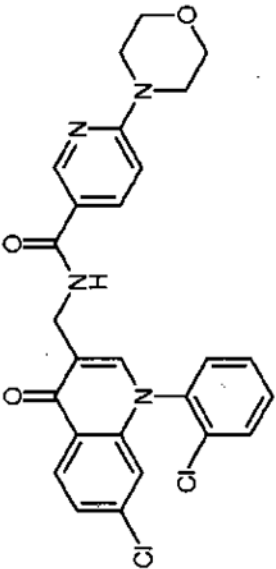
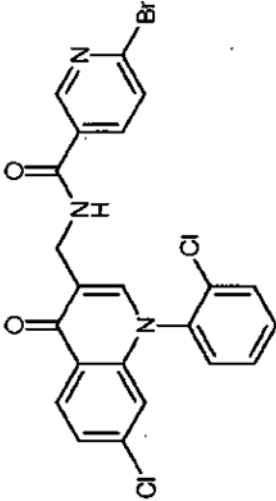
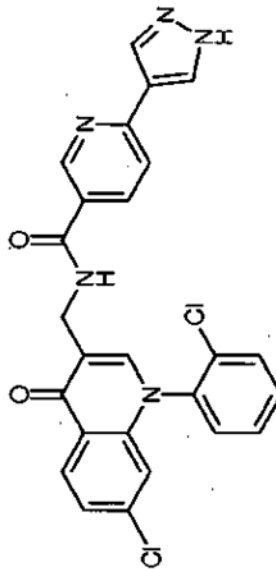
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-85		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-piperazin-1-il-nicotinamida
I-86		4-Amida 5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] del ácido 3,4,5,6-tehahidro-2H-[1,2]piridinil-4,5-dicarboxílico
I-87		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

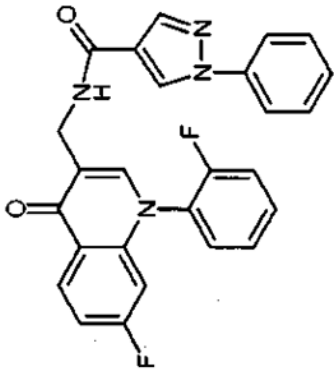
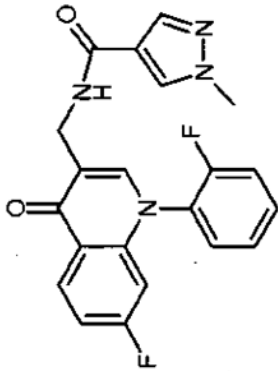
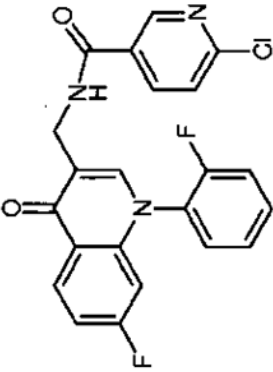
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-88		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida
I-89		<i>N</i> -(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-nicotinamida
I-90		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2]píridinil-5'-carboxílico

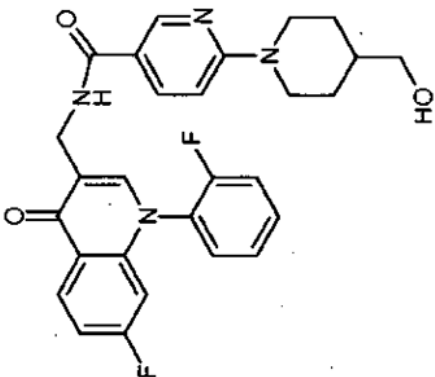
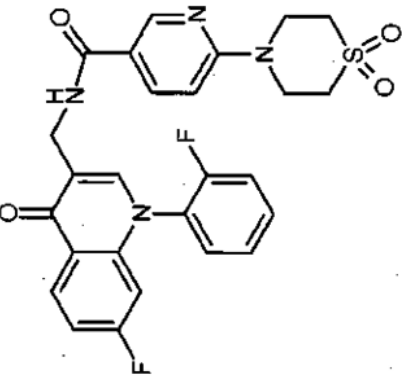
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-91		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-tiazol-5-carboxílico
I-92		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico
I-93		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico

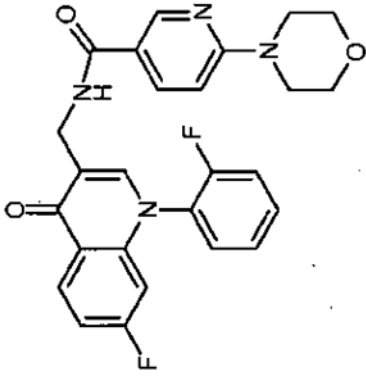
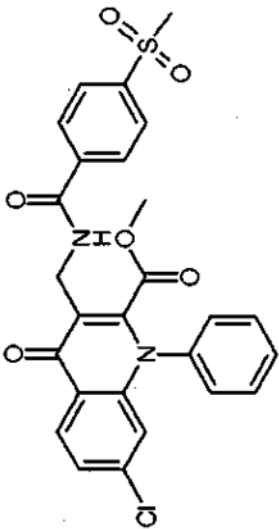
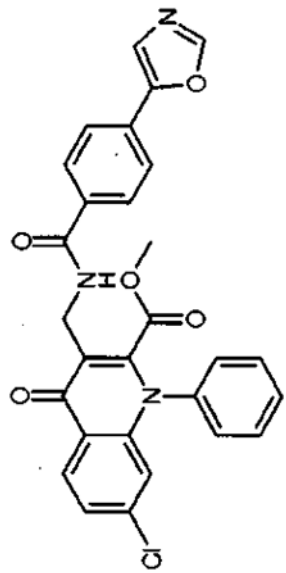
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-94		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico
I-95		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carboxílico
I-96		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico

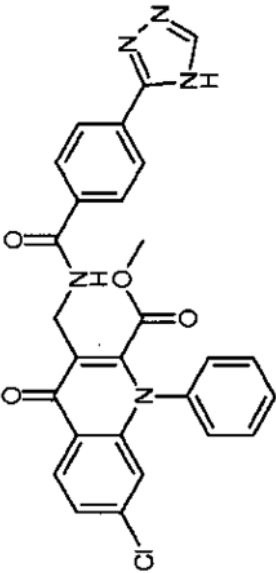
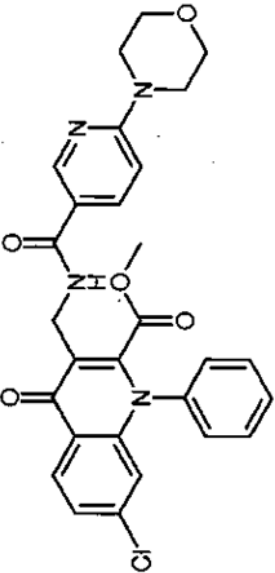
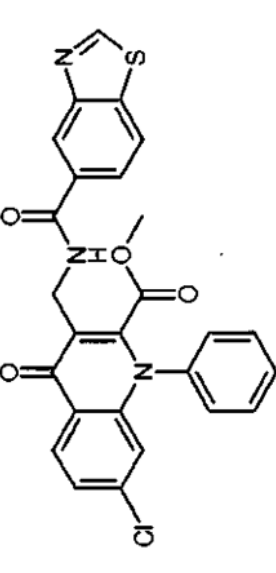
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-97		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-tiazol-5-carboxílico
I-98		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N'-(2-hidroxi-2-metilpropil)-tereftalamida
I-99		N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-N'-((1R,3R)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tereftalamida

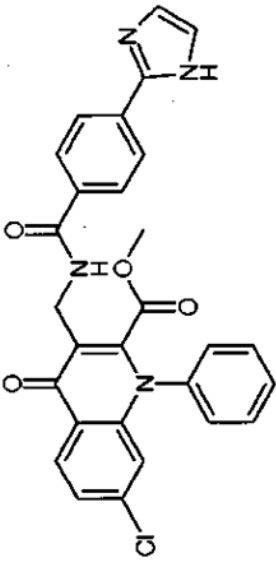
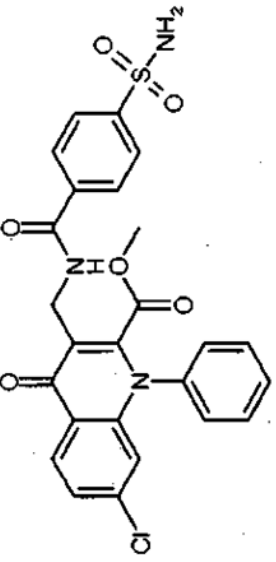
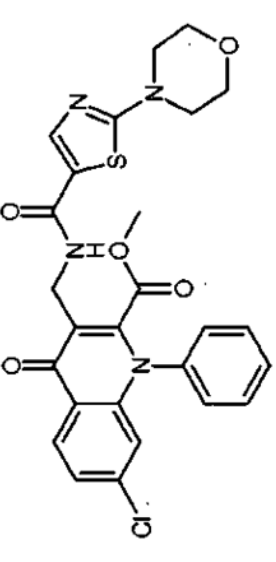
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-100		<i>N</i> -[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida
I-101		6-Bromo- <i>N</i> -[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida
I-102		<i>N</i> -[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-nicotinamida

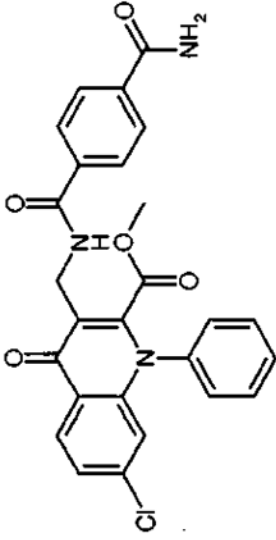
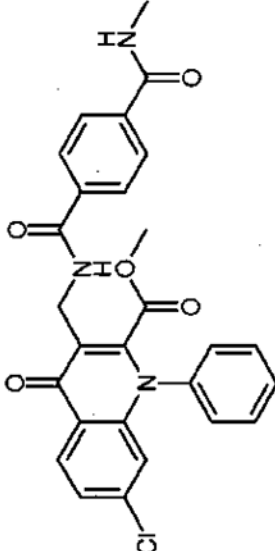
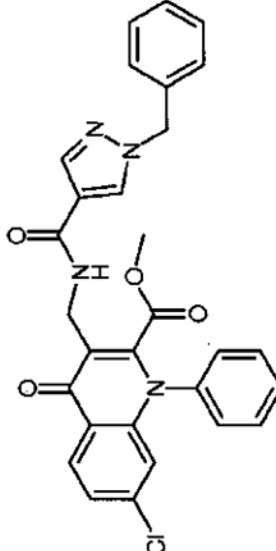
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-103		[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico
I-104		[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
I-105		6-Cloro-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida

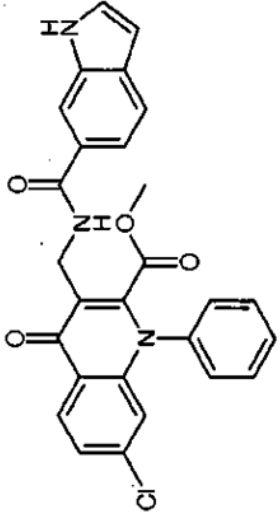
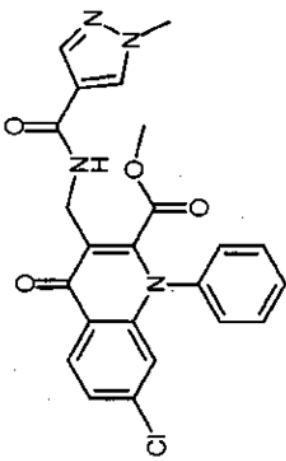
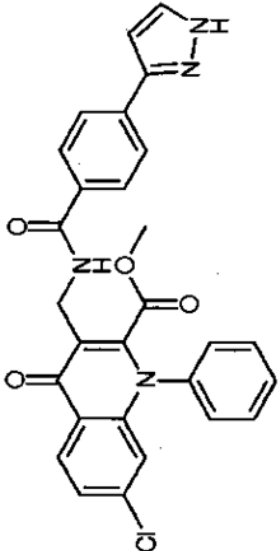
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-106		[7-Fluoro-1-(2-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-5'-carboxílico
I-107		6-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ -tio morfolin-4-il)-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida

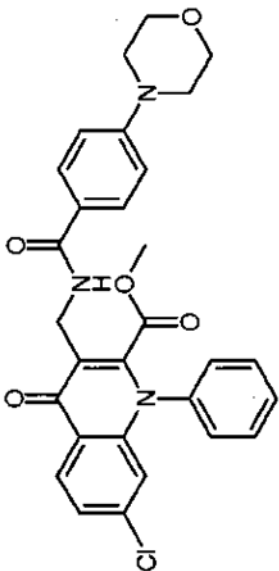
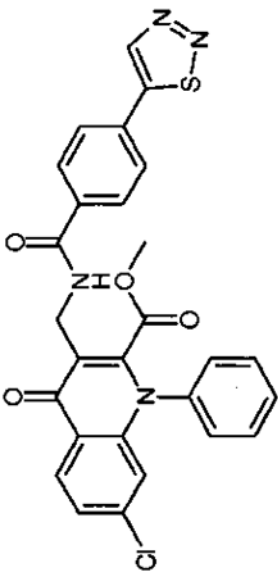
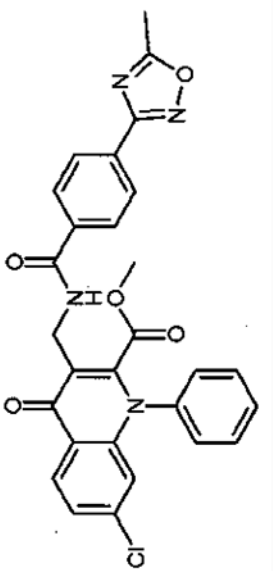
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-108		<i>N</i> -[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida
I-109		Ester de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilico
I-110		Ester de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxilico

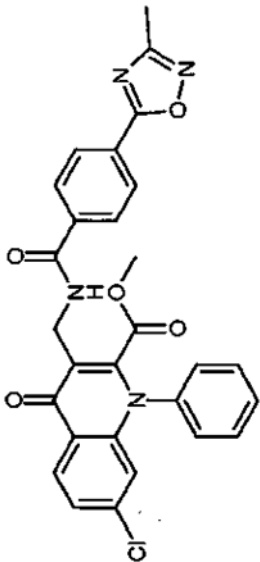
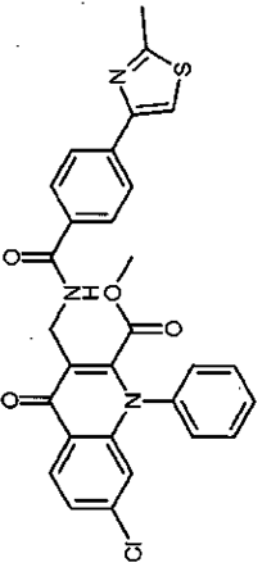
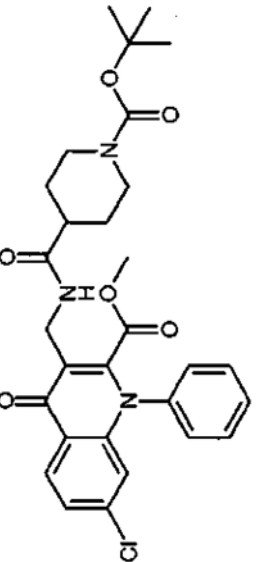
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-111		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzylamino]metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-112		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[6-morfolin-4-yl-piridina-3-carbonil]-amino]metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-113		Éster de metilo del ácido 3-[[benzotiazol-5-carbonil]-amino]metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

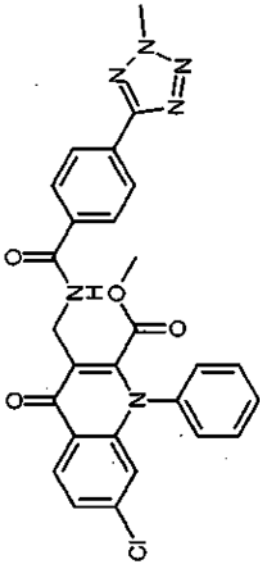
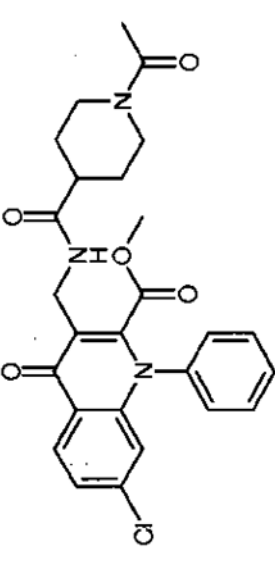
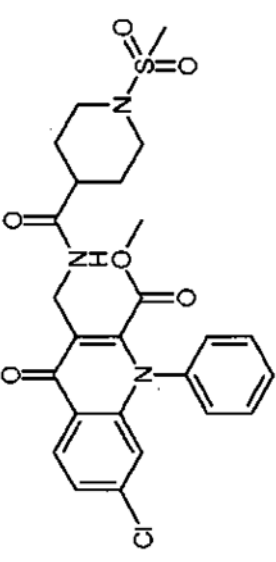
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-114		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-benzotiamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-115		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-sulfamoyl-benzotiamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-116		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

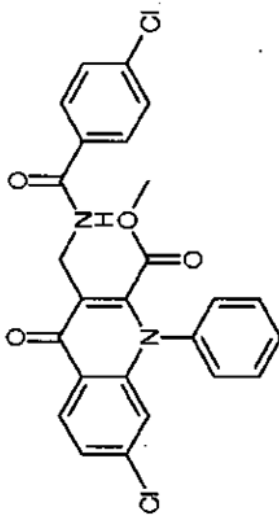
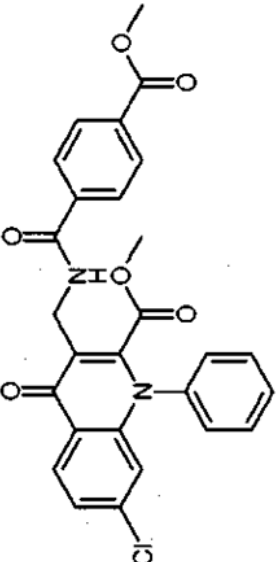
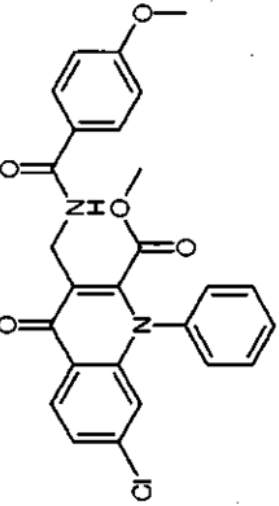
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-117		Éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoyl-benzoylamino)-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-118		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metilcarbamoyl-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-119		Éster de metilo del ácido 3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

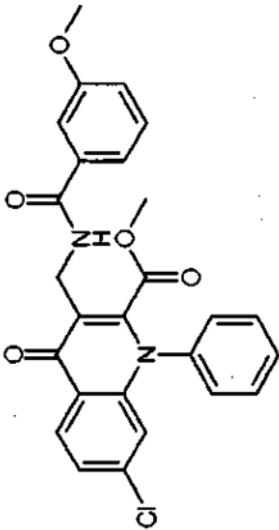
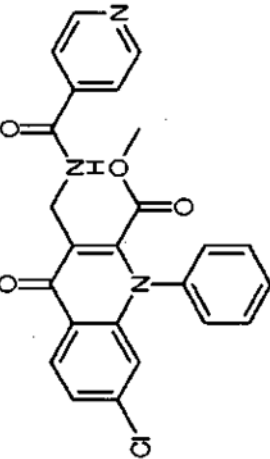
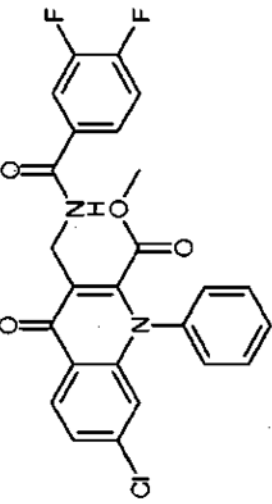
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-120		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1H-indol-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-121		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-122		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

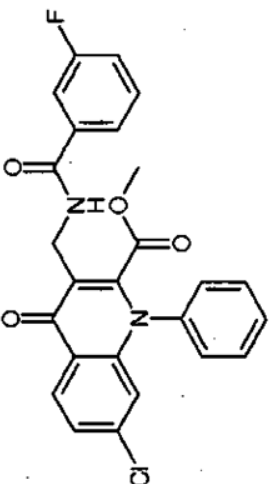
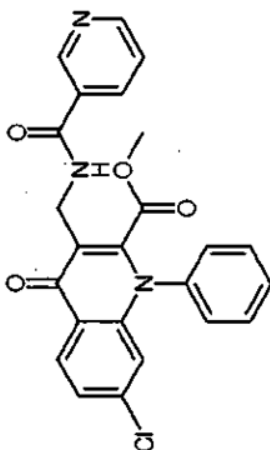
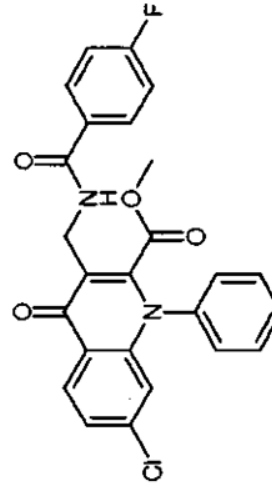
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-123		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-morfolin-4-il-benzolamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-124		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-benzolamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-125		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzolamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

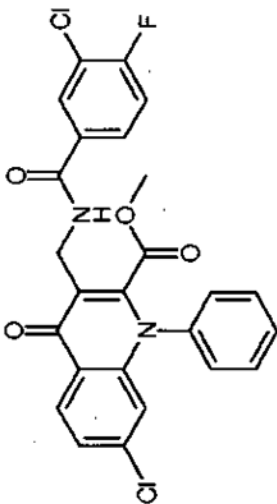
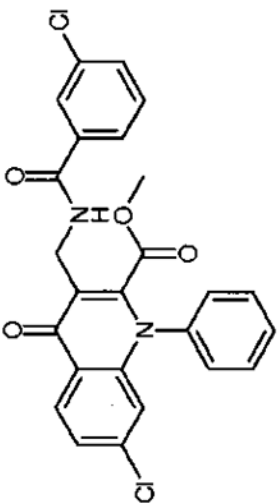
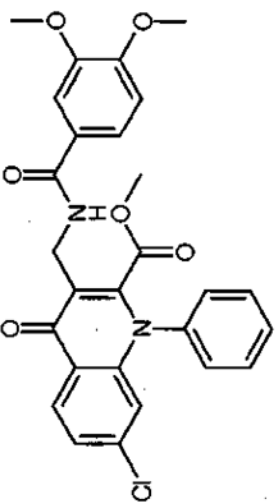
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-126		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzotiamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-127		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzotiamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-128		Éster de metilo del ácido 3-[[{(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

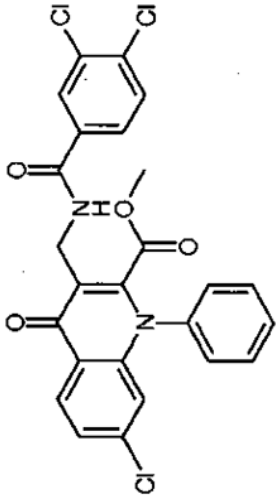
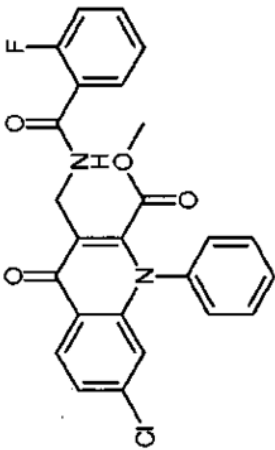
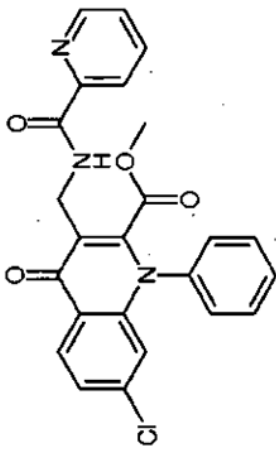
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-129		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-130		Éster de metilo del ácido 3-[[{(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-131		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[{(1-metanosulfonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

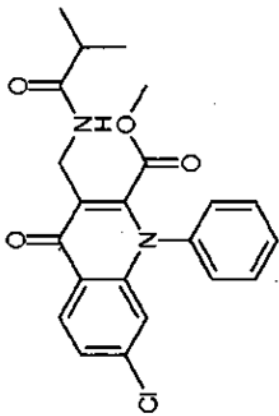
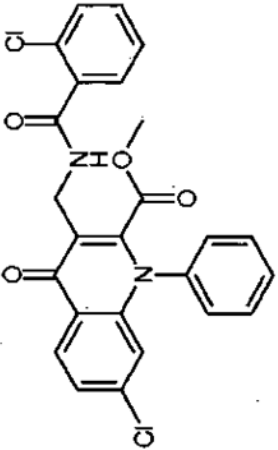
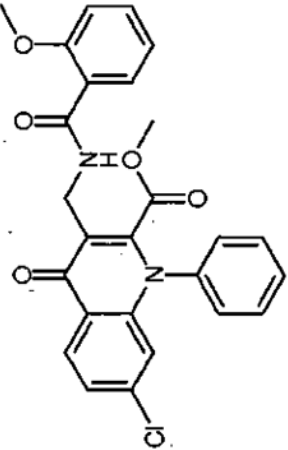
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-132		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-133		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-134		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

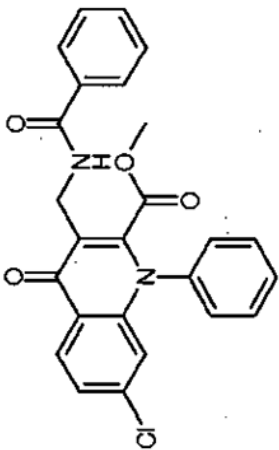
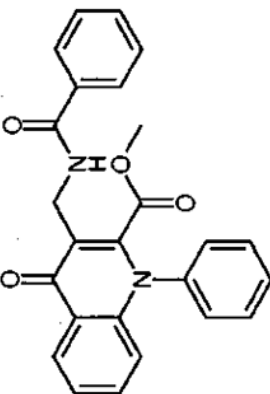
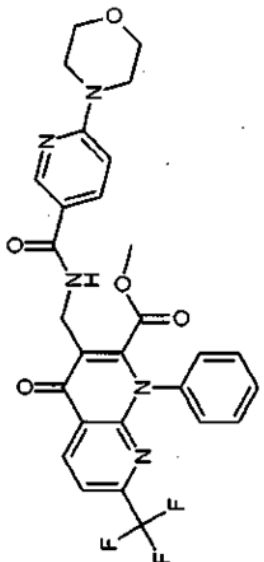
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-135		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[3-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-136		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-137		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

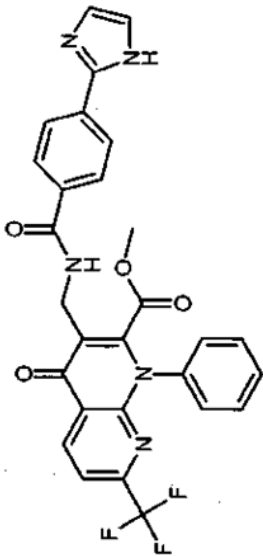
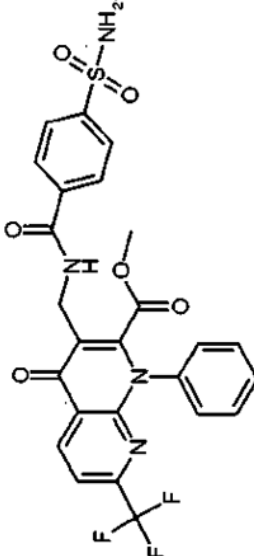
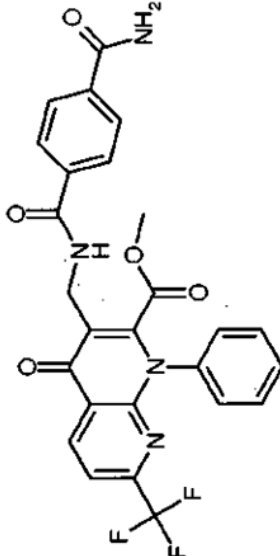
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-138		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-139		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-140		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-141		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-4-fluoro-benzilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-142		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-benzilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-143		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dimetoxi-benzilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

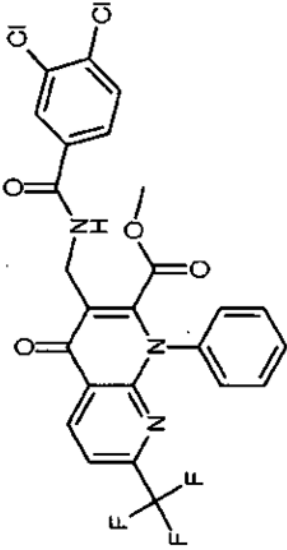
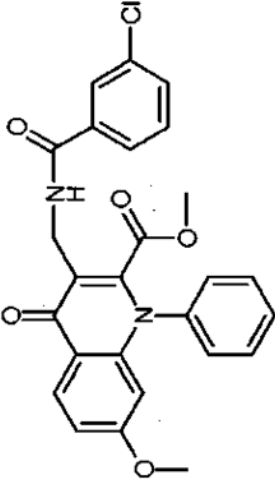
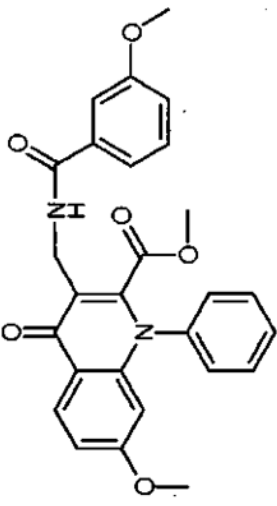
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-144		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-145		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-146		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

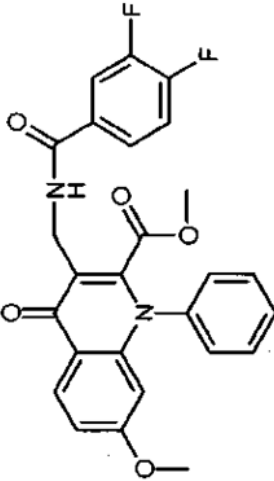
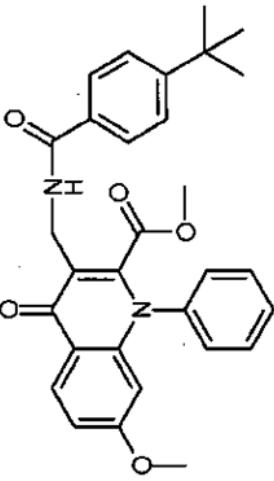
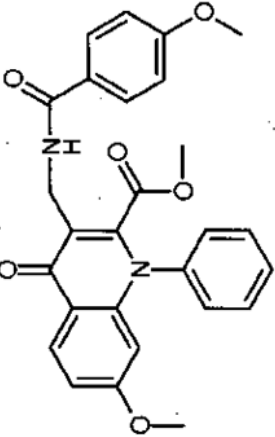
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-147		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isobutirilamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-148		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-149		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

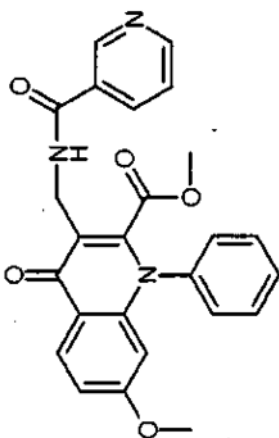
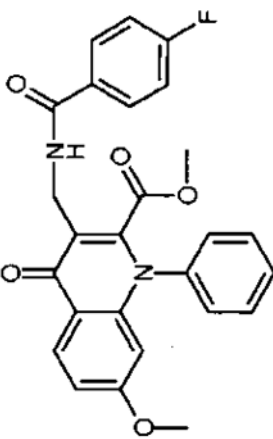
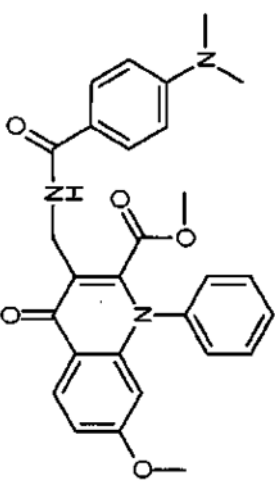
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-150		Éster de metilo del ácido 3-(benzoiilaminometil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-151		Éster de metilo del ácido 3-(benzoiilaminometil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-152		Éster de metilo del ácido 3-[[6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico

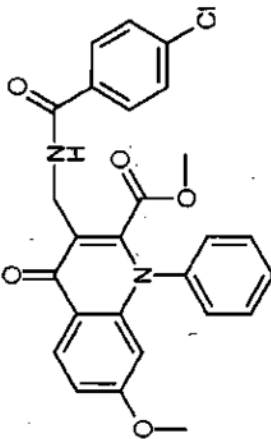
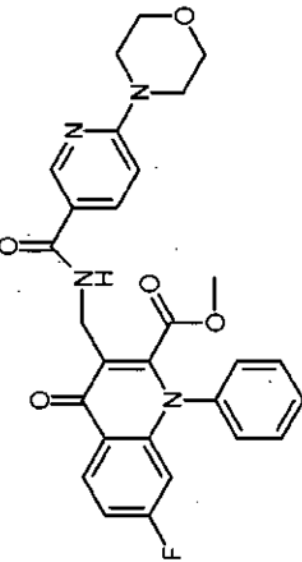
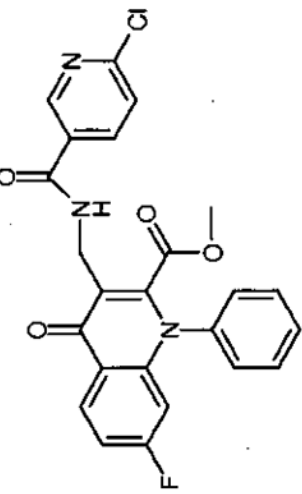
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-153		Éster de metilo del ácido 3-[[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-154		Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[(4-sulfamoi-benzoilamino)-metil]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-155		Éster de metilo del ácido 3-[[4-(4-carbamoi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-2-carboxílico

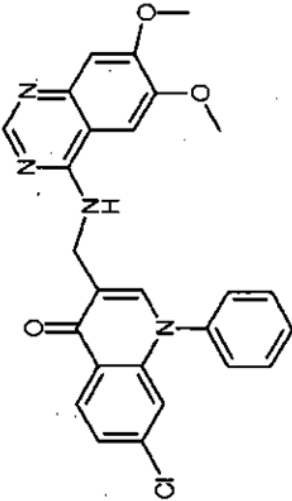
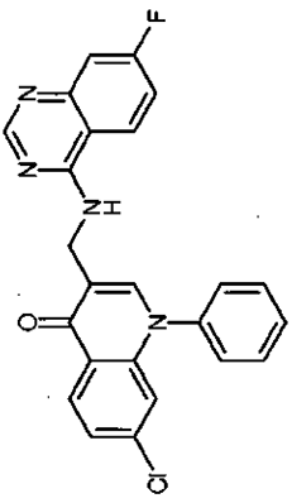
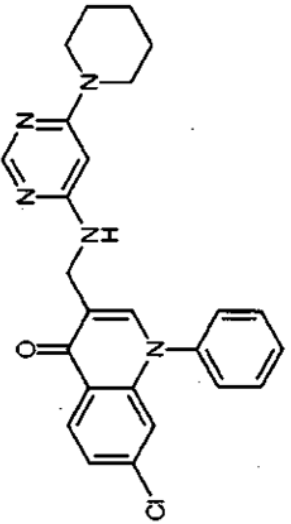
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-156		Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-({4-((2H-pirazol-3-il)-benzoilamino)-metil}-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-157		Éster de metilo del ácido 3-({4-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoilamino)-metil}-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-158		Éster de metilo del ácido 3-({[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-metil}-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico

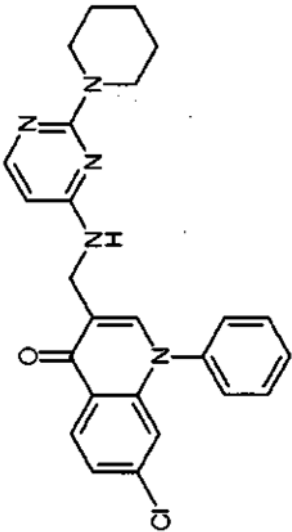
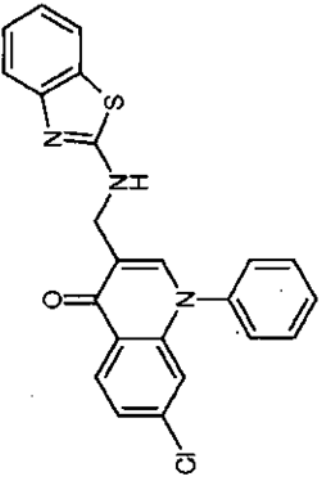
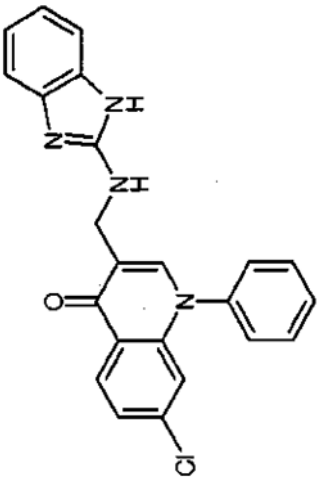
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-159		Éster de metilo del ácido 3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico
I-160		Ester de metilo del ácido 3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-161		Ester de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

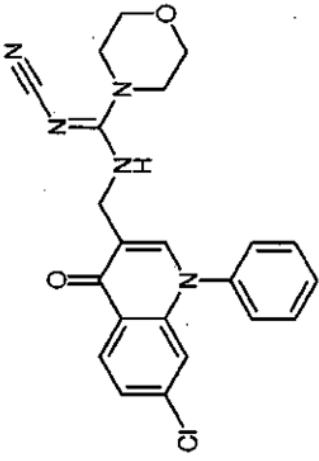
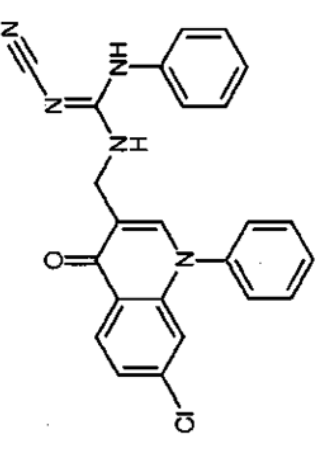
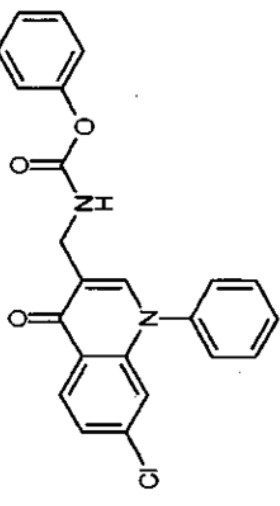
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-162		Ester de metilo del ácido 3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-163		Ester de metilo del ácido 3-[(4-terc-butil-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-164		Ester de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

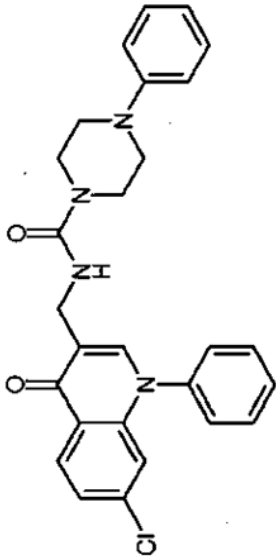
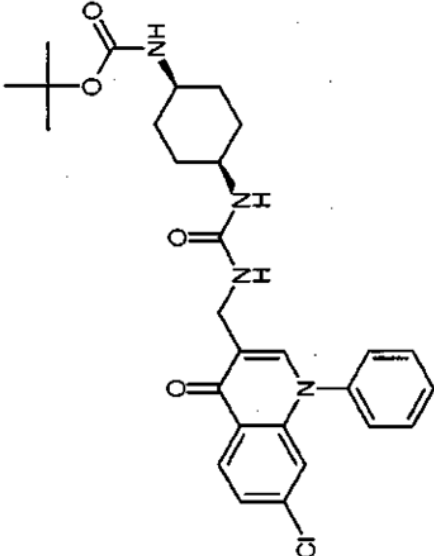
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-165		Éster de metilo del ácido 7-metoxi-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico
I-166		Éster de metilo del ácido 3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-167		Éster de metilo del ácido 3-[(4-dimetilamino-benzoilamino)-metil]-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

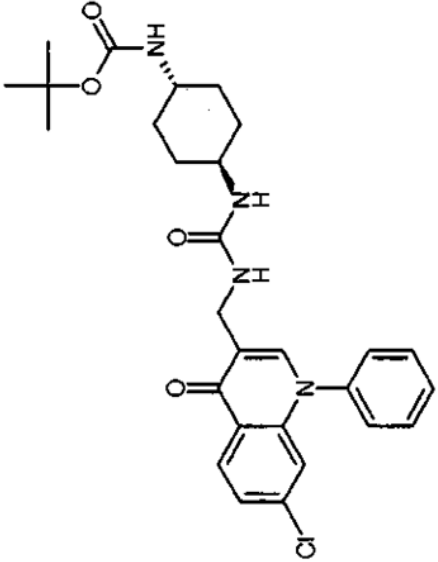
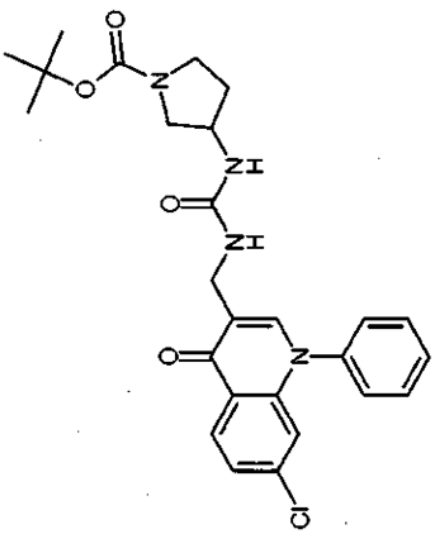
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-168		Éster de metilo del ácido 3-[(4'-cloro-benzolamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-169		Éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-170		Éster de metilo del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

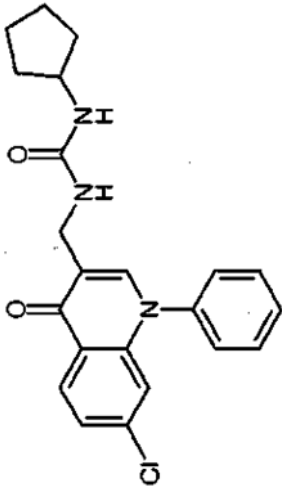
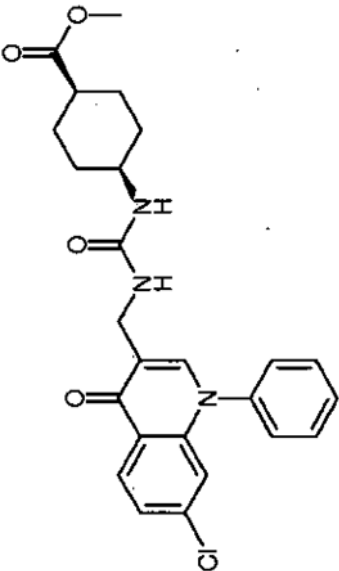
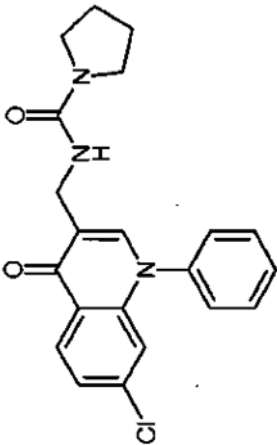
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-171		7-Cloro-3-[(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona
I-172		7-Cloro-3-[(7-fluoro-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona
I-173		7-Cloro-1-fenil-3-[(6-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1H-quinolin-4-ona

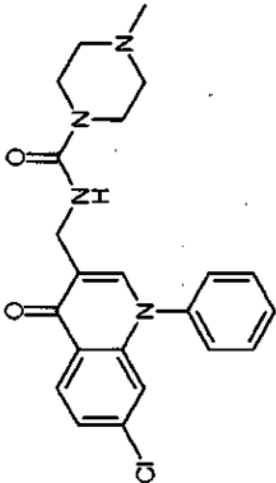
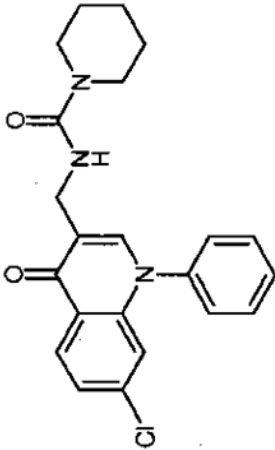
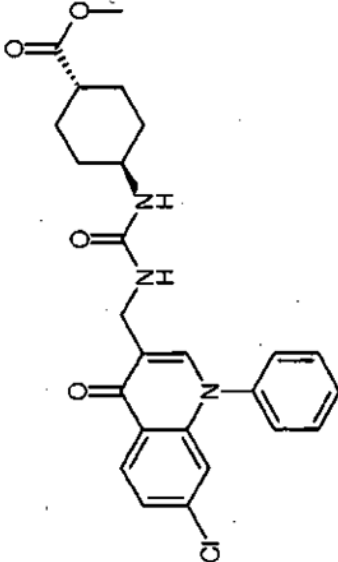
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-174		7-Cloro-1-fenil-3-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-4-il-amino)-metil]-1H-quinolin-4-ona
I-175		3-(Benzotiazol-2-ilaminometil)-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona
I-176		3-[(1H-Benzotiazol-2-il-amino)-metil]-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona

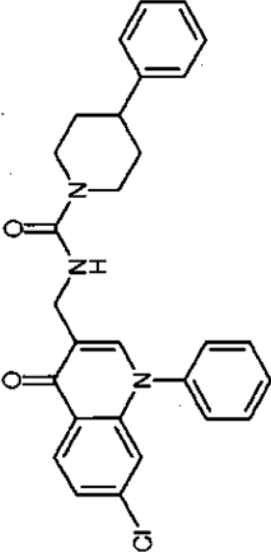
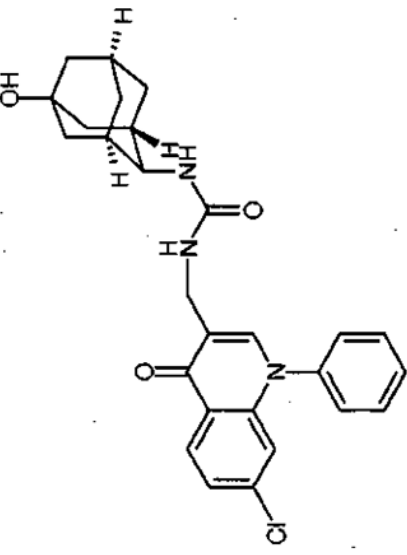
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-177		[(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-morfolin-4-il-metilen-cianamida
I-178		[(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-fenilamino-metilen-cianamida
I-179		Éster de fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico

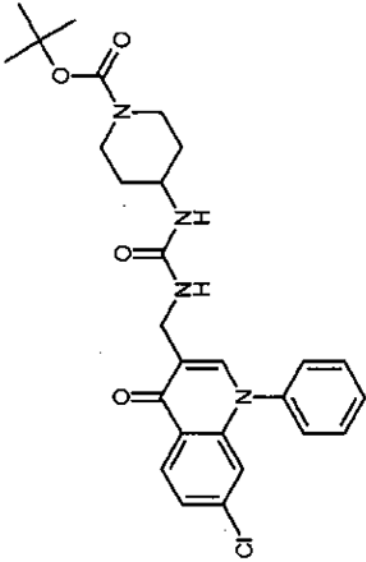
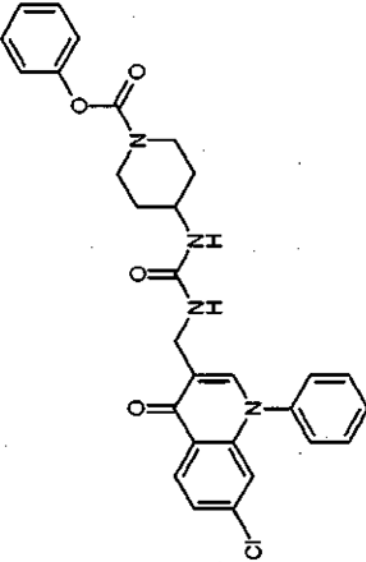
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-180		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-carboxílico
I-181		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico

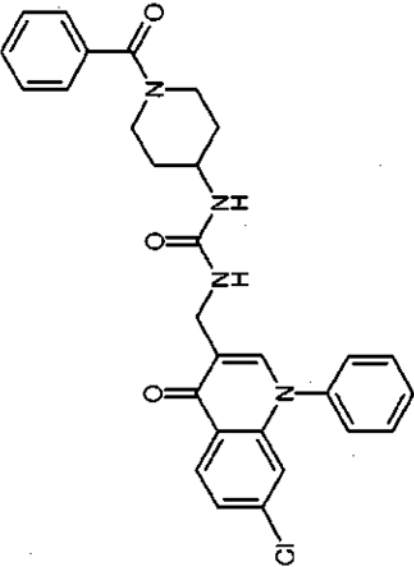
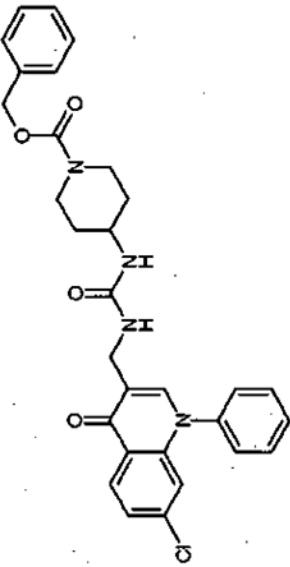
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-182		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico
I-183		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido 3-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]pirrolidina-1-carboxílico

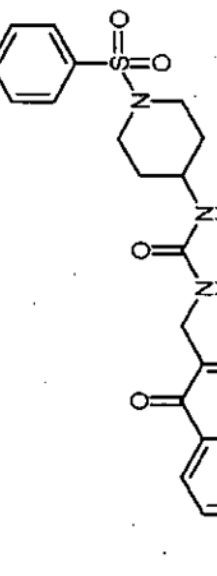
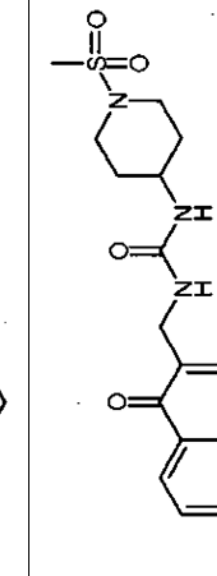
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-184		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-ciclopentil-urea
I-185		Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico
I-186		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-187		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico
I-188		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico
I-189		Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico

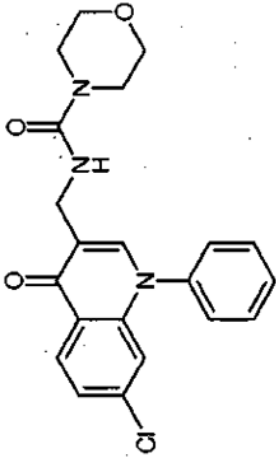
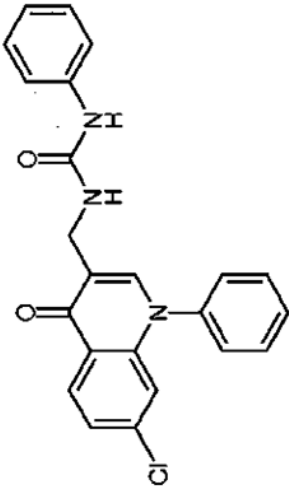
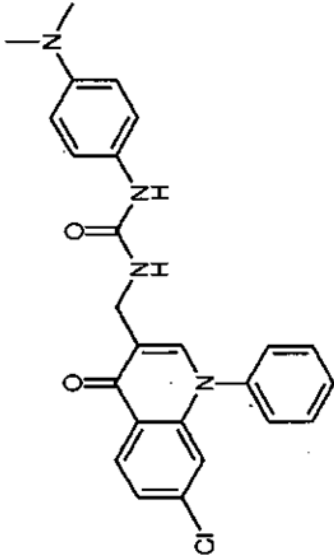
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-190		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-1-carboxílico
I-191		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-((1S,3R,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-urea

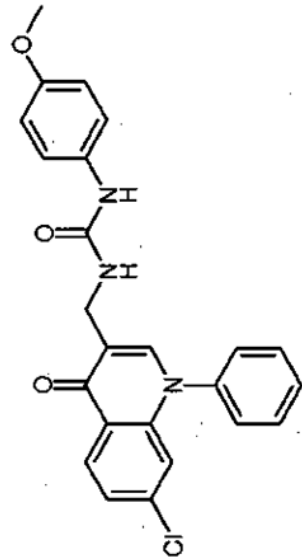
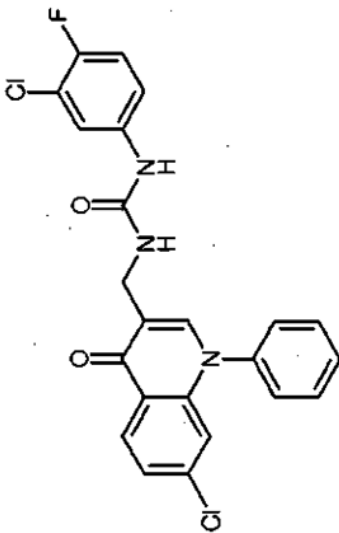
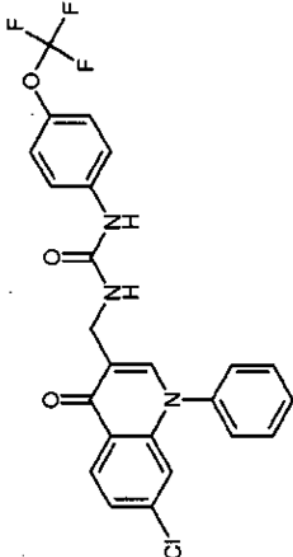
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-192		Ester de <i>tert</i> -butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico
I-193		Ester de fenilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico

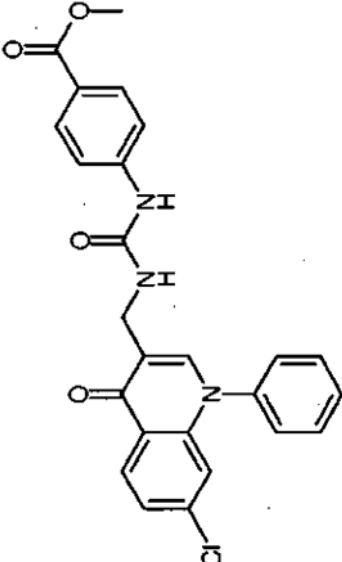
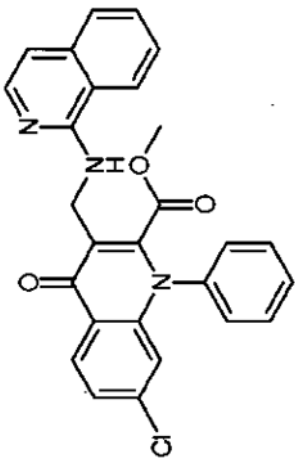
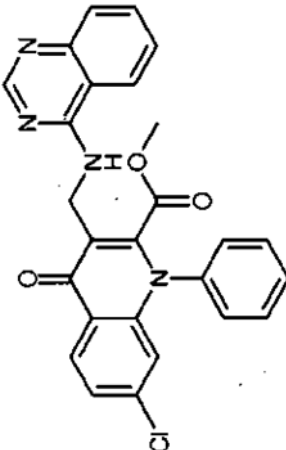
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-194		1-((1-Benzoil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil))-urea
I-195		Éster de bencilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico

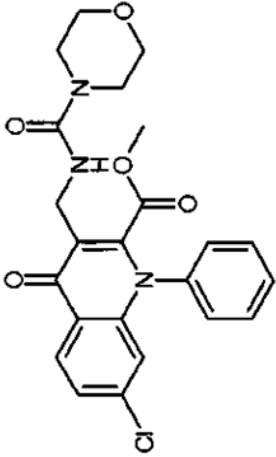
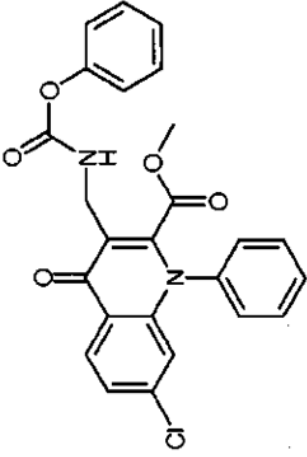
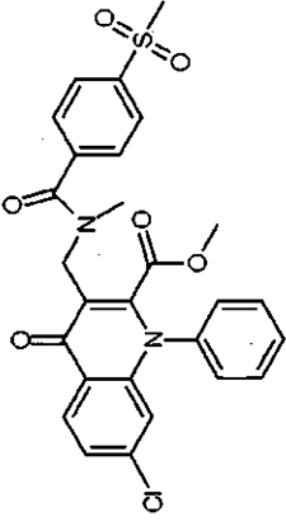
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-196		1-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea
I-197		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-urea

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-198		1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea
I-199		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-[1-(4-metanosulfonil-piperidina-1-carbonil)-piperidin-4-il]-urea

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-200		(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico
I-201		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-fenil-urea
I-202		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-203		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-metoxifenil)-urea
I-204		1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea
I-205		1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometoxifenil)-urea

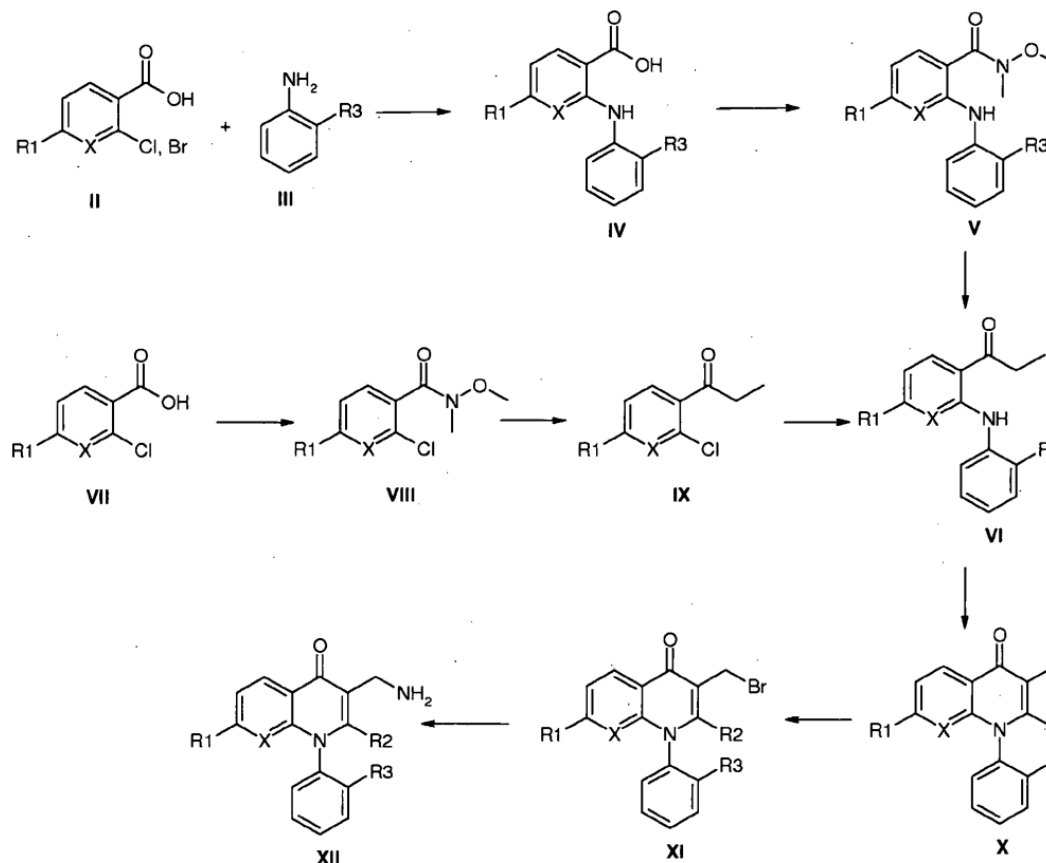
Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-206		Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-benzoico
I-207		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isoquinolin-1-ilaminometil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-208		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-(quinazolin-4-ilaminometil)-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-209		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(morfolina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-210		Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-3-(fenoxycarbonilamino-metil)-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico
I-211		Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(4-metanosulfonil-benzoil)-metil-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

Síntesis -Esquemas generales de reacción

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado mediante el uso de técnicas y procedimientos sintéticos generales que conocen los expertos en la materia. A continuación se perfilan esquemas de reacción adecuados para la preparación de tales compuestos. Se puede encontrar una ejemplificación adicional en los ejemplos específicos detallados posteriormente.

Esquema 1



El compuesto de fórmula II donde X puede ser nitrógeno o carbono y R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y el compuesto de fórmula III donde R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro se encuentran fácilmente disponibles en fuentes comerciales.

El compuesto de fórmula IV donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula II donde X puede ser nitrógeno o carbono y R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo por tratamiento con el compuesto de fórmula III donde R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro en condiciones convencionales de acoplamiento catalizado por metal (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920) o condiciones básicas (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2005/051301).

El compuesto de fórmula V donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IV donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento de amida (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

El compuesto de fórmula VI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula V donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo y R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro con un reactivo de etil Grignard (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto de fórmula VII donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo se encuentra fácilmente disponible en fuentes comerciales.

El compuesto de fórmula VIII donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VII donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento de amida (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

5 El compuesto de fórmula IX donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VIII donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo y un reactivo de etil Grignard (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

10 El compuesto de fórmula VI donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula IX donde X puede ser nitrógeno y R1 puede ser hidrógeno o trifluorometilo y el compuesto de fórmula III donde R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro por desplazamiento con la anilina III con catálisis ácida (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

15 El compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y cloruro de 2-oxazol carbonilo en condiciones básicas (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

20 El compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser éster de metilo se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y cloruro de metil oxalilo en condiciones de reflujo seguido de ciclación mediada por base (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

25 El compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro con el reactivo de Vilsmeier (véase, por ejemplo, Mendelson, W. L.; Hayden, S. Syn. Comm. 1996, 26, 603).

30 El compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser *N,N*-dimetilamida se puede preparar a partir de hidrólisis básica del compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 es éster de metilo (véase, por ejemplo, Cairns, H.; Cox, D.; Gould, K. J.; Ingall, A. H.; Suschitzky, J. L. J. Med. Chem. 1985, 28, 1832), seguido de formación de amida con dimetilamina.

35 El compuesto de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se puede preparar a partir del compuesto de fórmula X donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida en condiciones convencionales de bromación por radicales (véase, por ejemplo, Gauvan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013).

40 El compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida en primer lugar por tratamiento con azida sódica (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120) seguido de reducción en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

45 El compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se puede preparar alternativamente a partir del compuesto de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida en primer lugar por tratamiento con iminodicarboxilato de di-*t*-butilo (véase, por ejemplo, Grehn, L.; Ragnarsson, U. Synthesis 1987, 275) seguido de desprotección en condiciones ácidas (véase, por ejemplo, Connell, R. D.; Rein, T.; Aakermark, B.; Helquist, P. J. Org. Chem. 1988, 53, 3845).

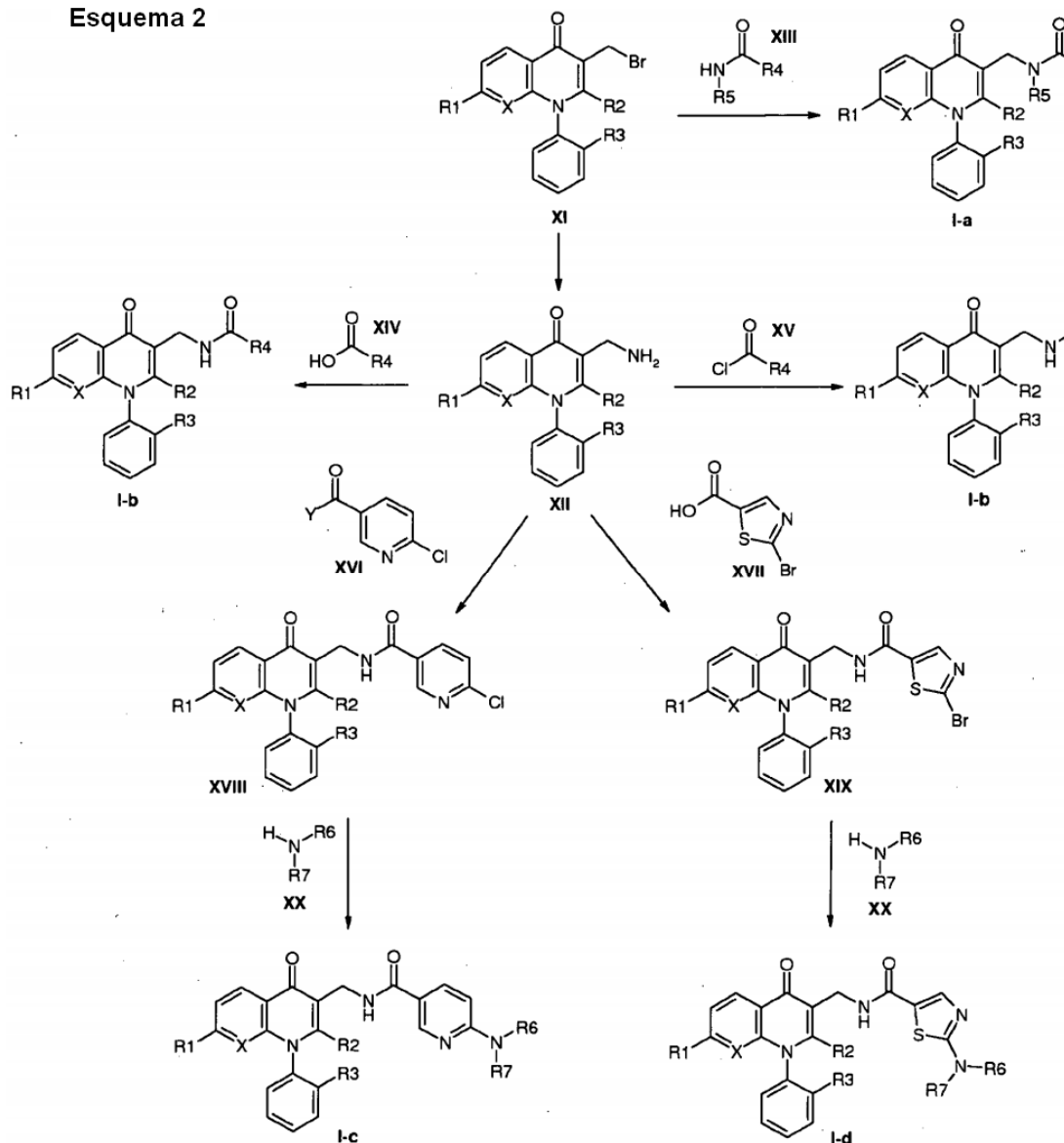
El compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se puede preparar alternativamente a partir del compuesto de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, en primer lugar por tratamiento con ftalimida potásica, seguido de desprotección en presencia de hidrazina (véase, por ejemplo, Sasaki, T.; Minamoto, K.; Itoh, H. J. Org. Chem. 1978, 43, 2320).

Los compuestos de interés de tipo I-a (Esquema 2) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida y R5 puede ser hidrógeno o metilo se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con una amida de fórmula XIII donde R5 puede ser hidrógeno o metilo en presencia de una base (véase, por ejemplo, Padwa, A.; Kappe, C. O.; Cochran, J. E.; Snyder, J. P. J. Org. Chem. 1997, 62, 2786).

Los compuestos de interés de tipo I-b (Esquema 2) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un ácido carboxílico de fórmula XIV en condiciones convencionales de acoplamiento de amida (véase, por ejemplo, Fréot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M. N.; Jouin, P. Tetrahedron, 1991, 47, 259-270).

Alternativamente, los compuestos de interés de tipo I-b (Esquema 2) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un cloruro de ácido de fórmula XV.

Esquema 2



Los compuestos de interés de tipo I-c (Esquema 2) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un compuesto de fórmula XVI donde Y es cloro o hidroxilo para dar un compuesto intermedio de fórmula XVIII (véase, por ejemplo, Fréot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M. N.; Jouin, P. *Tetrahedron*, 1991, 47, 259-270). La reacción del compuesto XVIII con las aminas de fórmula XX puede proporcionar los compuestos de interés de tipo I-c (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3701).

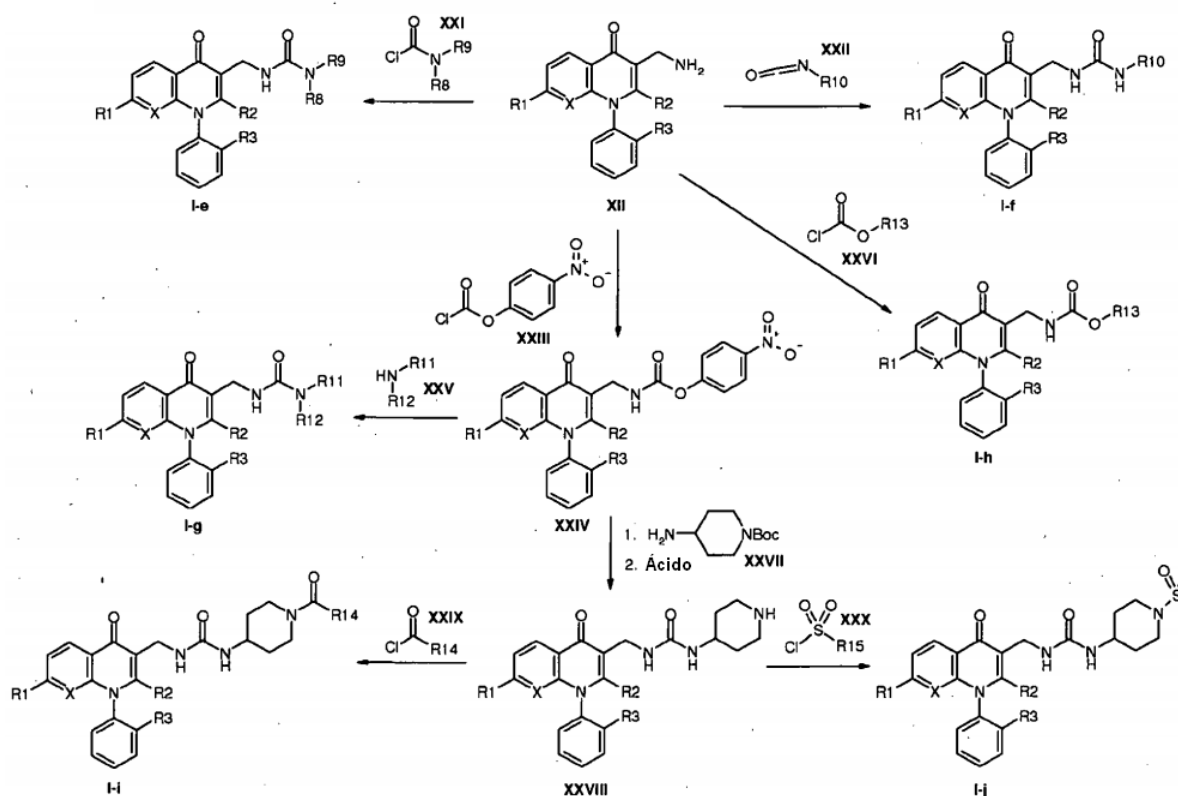
Alternativamente, los compuestos de interés de tipo I-d donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un ácido carboxílico de fórmula XVII para dar un compuesto intermedio de fórmula XIX. La reacción del compuesto XIX con las aminas de fórmula XX puede proporcionar los compuestos de interés I-c (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3701).

Los compuestos de interés de tipo I-e (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con una cloroformamida de fórmula XXI (véase, por ejemplo, Barrett, D. G.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Long, S. T.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Shewchuk, L. M.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, D. H., Jr.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4897).

Los compuestos de interés de tipo I-f (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un isocianato de fórmula XXII (véase, por ejemplo, Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3994).

Los compuestos de interés de tipo I-g (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con cloroformiato de 4-nitrofenilo (XXIII) para dar un compuesto intermedio de fórmula XXIV (véase, por ejemplo, Mallakpour, S.; Rafiee, Z. *Syn. Commun.* 2007, 37, 1927). La reacción de los compuestos de fórmula XXIV con las aminas de fórmula XXV puede proporcionar los compuestos de interés de tipo I-g (véase, por ejemplo, Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y. *Tet. Lett.* 2001, 42, 1445).

Esquema 3



Los compuestos de interés de tipo I-h (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un cloroformiato de fórmula XXVI (véase, por ejemplo, Mallakpour, S.; Rafiee, Z. *Syn. Commun.* 2007, 37, 1927).

La reacción de los compuestos de fórmula XXIV donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con 4-amino-piperidina protegida con boc (XXVII) puede proporcionar, después de

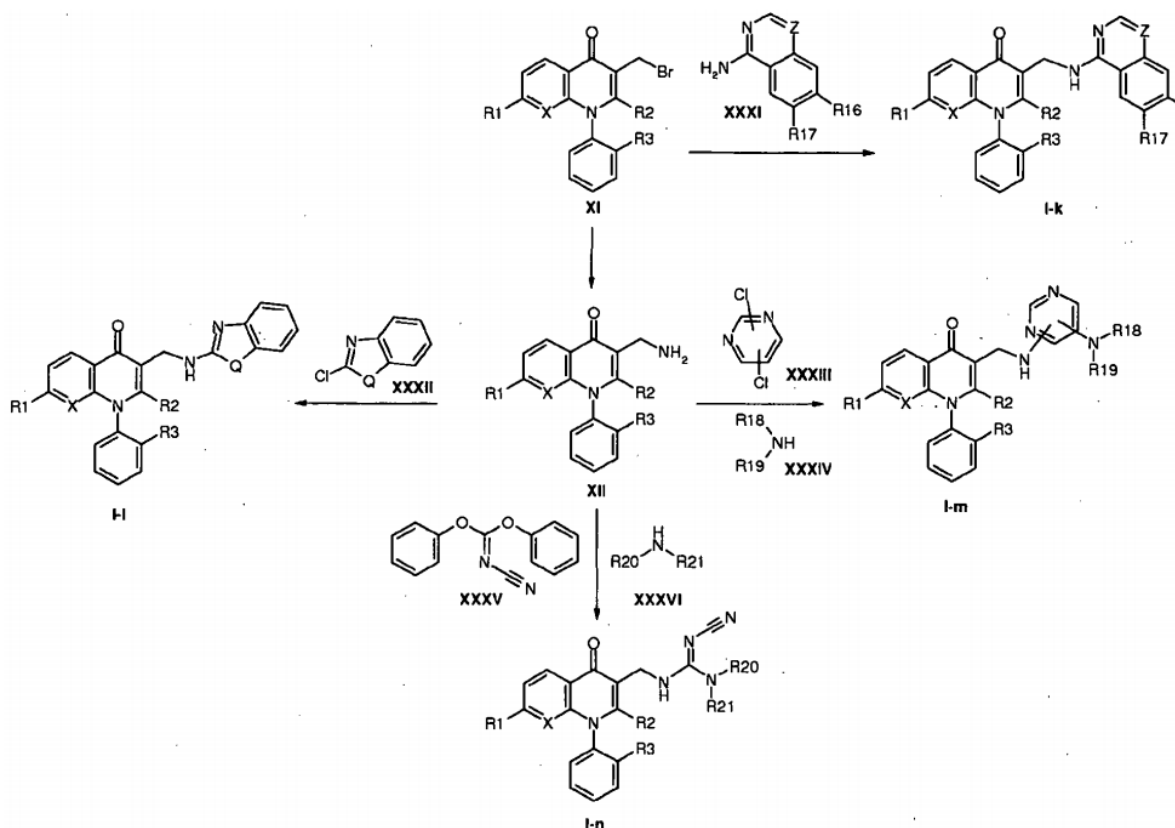
desprotección mediada por ácido, un compuesto intermedio de fórmula XXVIII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida.

Los compuestos de interés I-i (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XXVIII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un cloruro de ácido de fórmula XXIX.

Los compuestos de interés I-j (Esquema 3) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XXVIII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con un cloruro de sulfonilo de fórmula XXX.

Los compuestos de interés I-k (Esquema 4) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida y Z puede ser nitrógeno o carbono se pueden preparar por reacción mediada por base de los compuestos de fórmula XI donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con una amina de fórmula XXXI donde Z puede ser nitrógeno o carbono (véase, por ejemplo, Gueiffier, A.; Viols, H.; Chapat, J. P.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Dauphin, G. J. Hetero. Chem. 1990, 27, 421).

Esquema 4



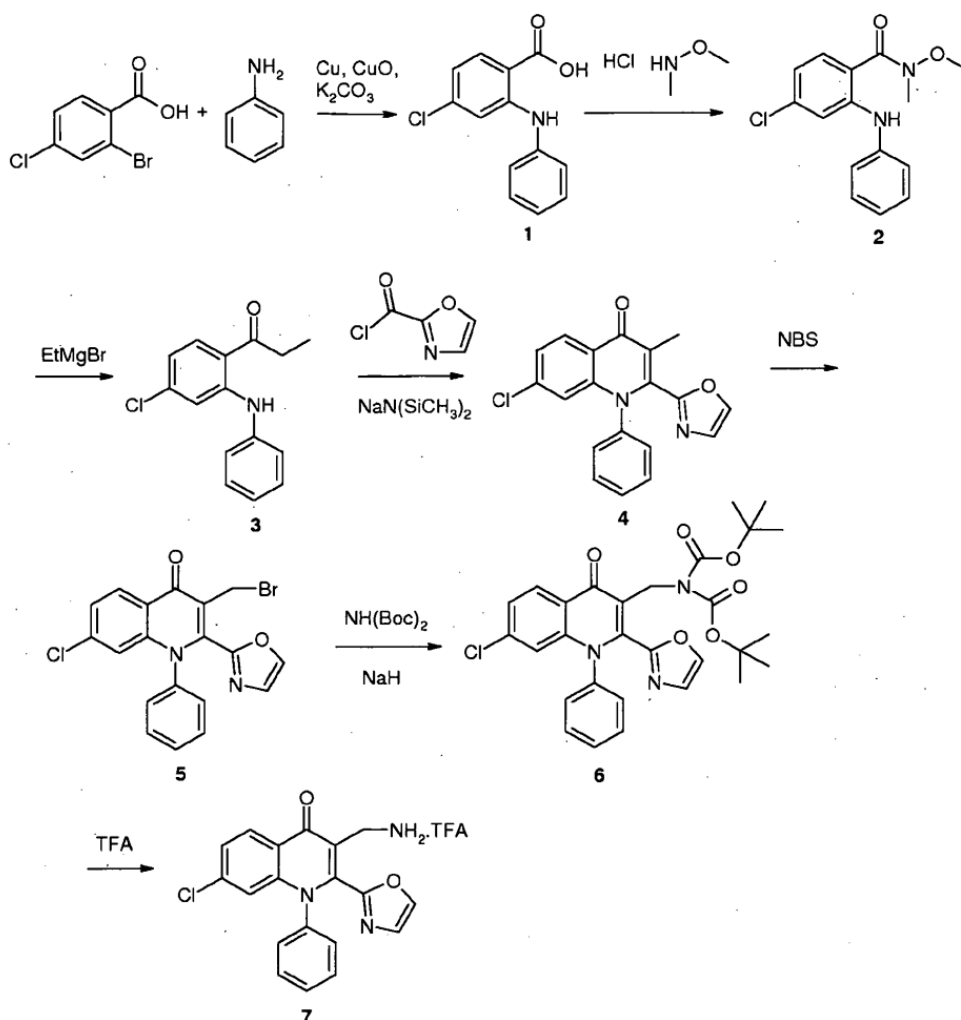
Los compuestos de interés I-1 (Esquema 4) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida, y Q puede ser azufre o nitrógeno se pueden preparar por reacción mediada por base de los compuestos de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con los compuestos de fórmula XXXII donde Q puede ser azufre o nitrógeno (véase, por ejemplo,

Ganellin, C. R.; Hosseini, S. K.; Khalaf, Y. S.; Tertiuk, W.; Arrang, J-M.; Garbarg, M.; Ligneau, X.; Schwartz, J-C. J. Med. Chem. 1995, 38, 3342).

Los compuestos de interés I-m (Esquema 4) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con una dicloropirimidina de fórmula XXXIII y una amina de fórmula XXXIV (véase, por ejemplo, Luo, G.; Chen, L.; Poindexter, G. S. Tett. Lett. 2002, 43, 5739).

Los compuestos de interés I-n (Esquema 4) donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula XII donde X puede ser nitrógeno o carbono, R1 puede ser hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo, R3 puede ser hidrógeno, flúor o cloro, y R2 puede ser 2-oxazol, hidrógeno, éster de metilo, o *N,N*-dimetilamida con *N*-cianocarbonimidato de difenilo (XXXV) y una amina de fórmula XXXVI (véase, por ejemplo, Fotsch, C.; Sonnenberg, J. D.; Chen, N.; Hale, C.; Karbon, W.; Norman, M. H. J. Med. Chem. 2001, 44, 2344).

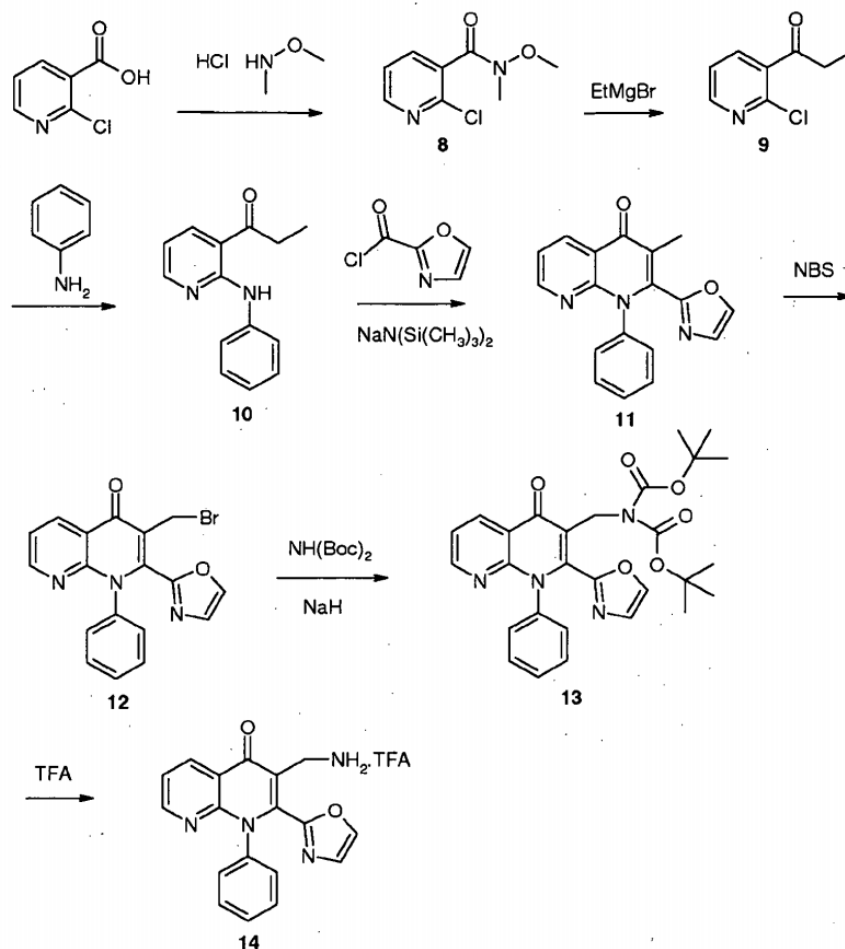
Esquema 5



El compuesto 7 (compuesto intermedio A) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 5. Se puede tratar ácido 2-bromo-4-clorobenzoico disponible en el mercado con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento de haluro de arilo catalizado por metal para proporcionar el compuesto 1 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 1 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 2 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 2 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para proporcionar el compuesto 3 (véase,

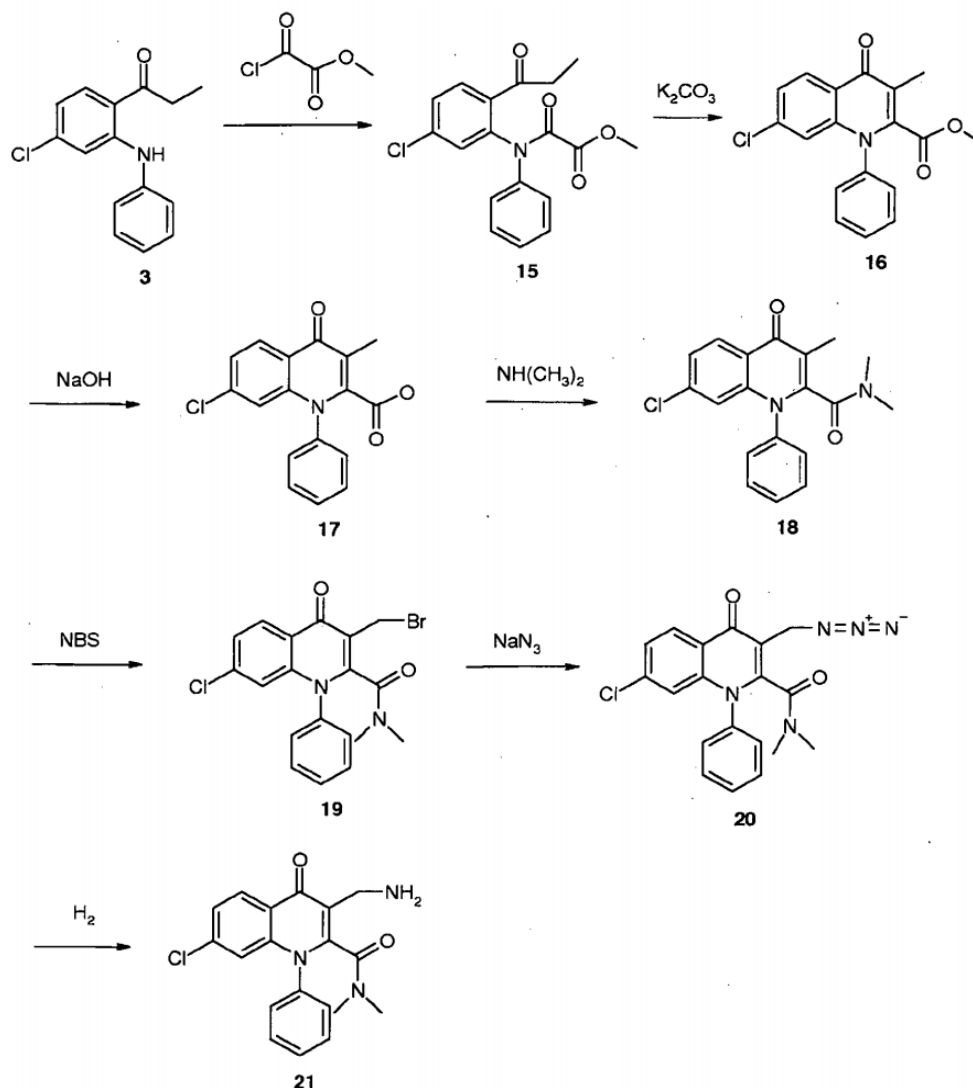
por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 3 se puede tratar con cloruro de 2-oxazol carbonilo y hexametildisilazano sódico para proporcionar el compuesto 4 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 4 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 5 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 5 se puede tratar con iminodicarboxilato de di-*t*-butilo e hidruro sódico para proporcionar el compuesto 6 (véase, por ejemplo, Grehn, L.; Ragnarsson, U. Synthesis 1987, 275). El compuesto 6 se puede desproteger a continuación en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto intermedio A, compuesto 7 (véase, por ejemplo, Connell, R. D.; Rein, T.; Aakermark, B.; Helquist, P. J. Org. Chem. 1988, 53, 3845).

Esquema 6



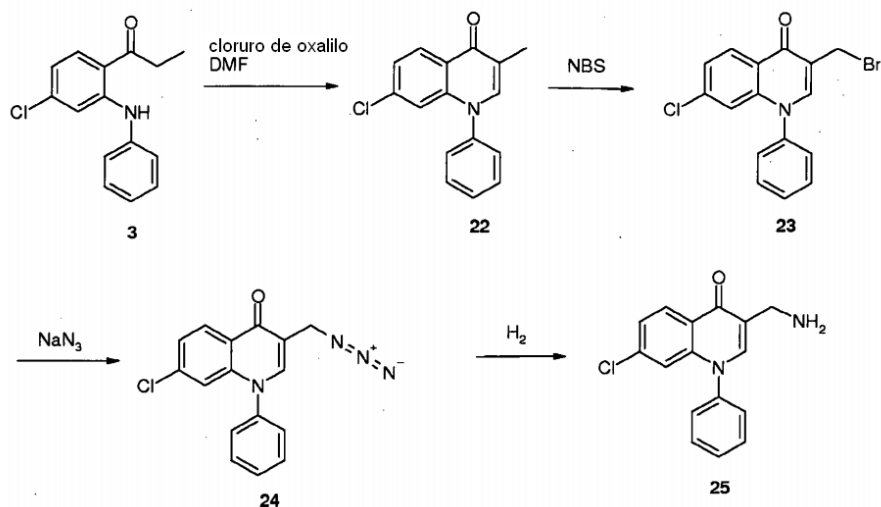
El compuesto 14 (compuesto intermedio B) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 6. Se puede tratar ácido 2-cloro-nicotínico disponible en el mercado con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 8 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 8 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para proporcionar el compuesto 9 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 9 se puede tratar con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento para producir el compuesto 10 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 10 se puede tratar con cloruro de 2-oxazol carbonilo y hexametildisilazano sódico para proporcionar el compuesto 11 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 11 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 12 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 12 se puede tratar con iminodicarboxilato de di-*t*-butilo e hidruro sódico para proporcionar el compuesto 13 (véase, por ejemplo, Grehn, L.; Ragnarsson, U. Synthesis 1987, 275). El compuesto 13 se puede desproteger a continuación en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto intermedio B, compuesto 14 (véase, por ejemplo, Connell, R. D.; Rein, T.; Aakermark, B.; Helquist, P. J. Org. Chem. 1988, 53, 3845).

Esquema 7



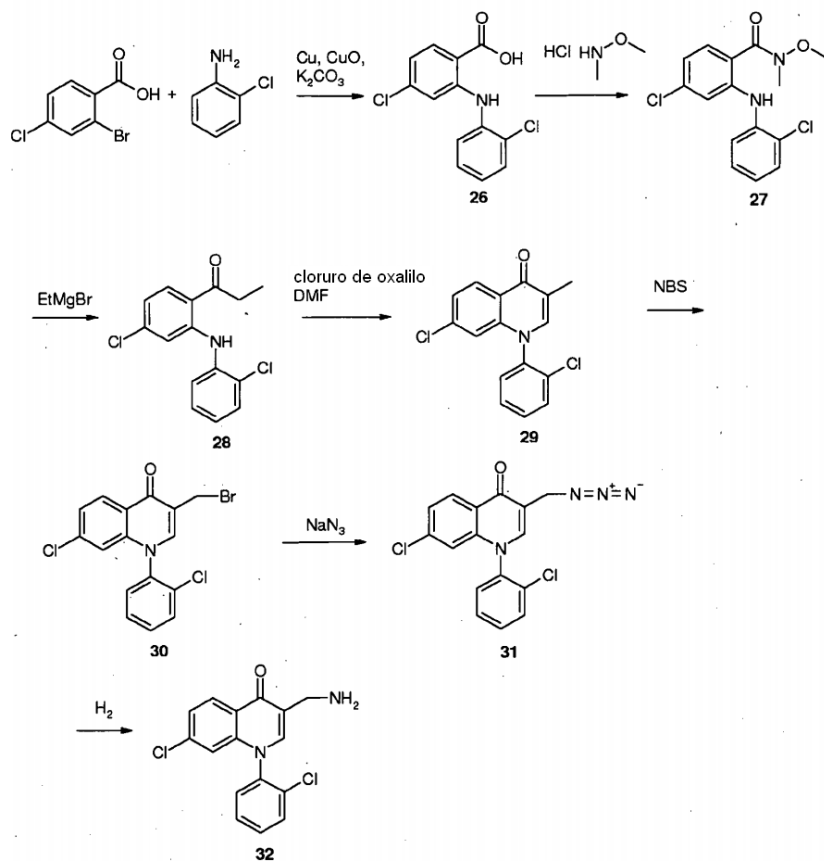
El compuesto 21 (compuesto intermedio C) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 7. El compuesto 3 se puede tratar con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 15 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El oxalilato de metilo, compuesto 15, se puede ciclar usando carbonato potásico para dar el compuesto 16 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El éster de metilo del compuesto 16 se puede tratar en condiciones de hidrólisis básica para formar el correspondiente ácido carboxílico, compuesto 17 (véase, por ejemplo, Cairns, H.; Cox, D.; Gould, K. J.; Ingall, A. H.; Suschitzky, J. L. J. Med. Chem. 1985, 28, 1832). El compuesto 17, en presencia de dimetilamina se puede tratar en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, PyBrOP) para proporcionar el compuesto 18 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 18 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 19 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 19 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 20 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120). El compuesto 20 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio C, compuesto 21 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

Esquema 8



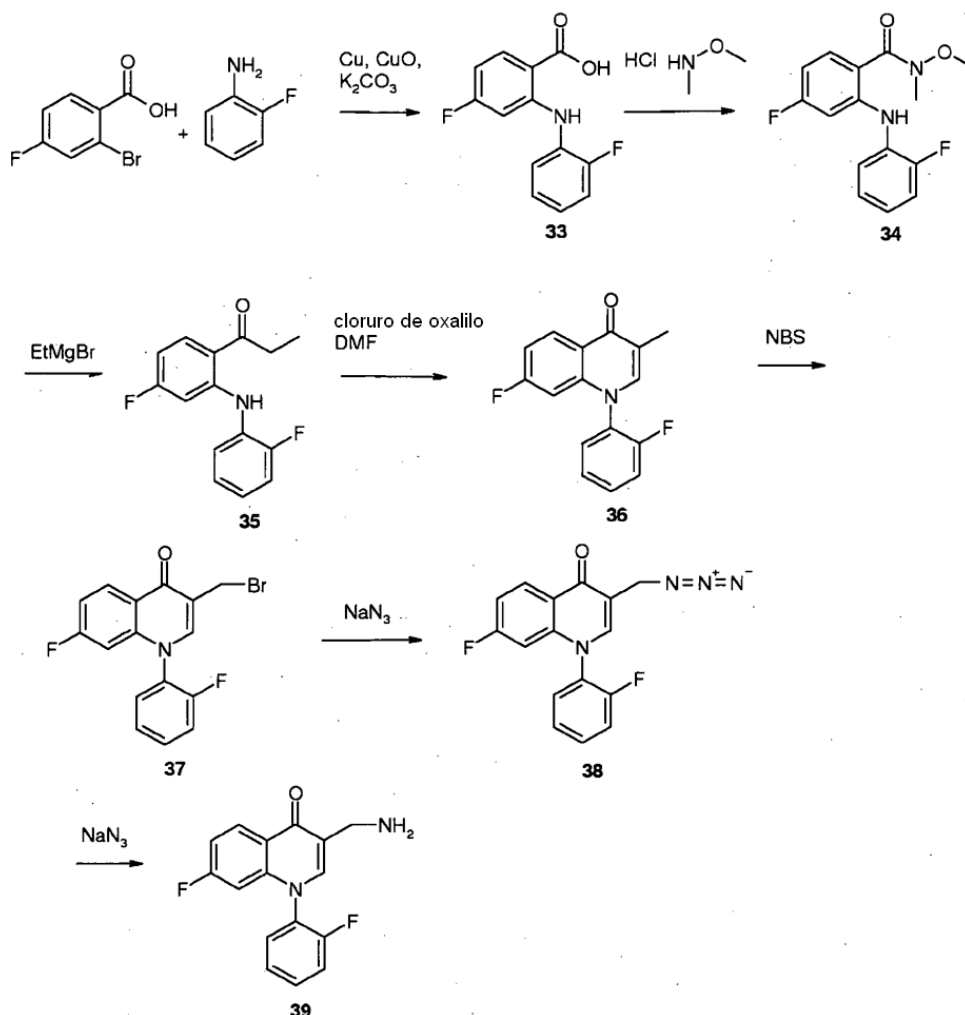
El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 8. El compuesto 3 se puede tratar con el reactivo de Vilsmeier para dar el compuesto 22 (véase, por ejemplo, Mendelson, W. L.; Hayden, S. Syn. Comm., 1996, 26, 603). El compuesto 22 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 23 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 23 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 24 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120). El compuesto 24 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio D, compuesto 25 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

Esquema 9



El compuesto 32 (compuesto intermedio G) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 9. Se puede tratar ácido 2-bromo-4-clorobenzoico disponible en el mercado con 2-cloroanilina en condiciones convencionales de desplazamiento de haluro de arilo catalizado por metal para proporcionar el compuesto 26 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 26 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 27 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 27 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para proporcionar el compuesto 28 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 28 se puede tratar con el reactivo de Vilsmeier para dar el compuesto 29 (véase, por ejemplo, Mendelson, W. L.; Hayden, S. Syn. Comm. 1996, 26, 603). El compuesto 29 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 30 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 30 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 31 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120). El compuesto 31 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio G, compuesto 32 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

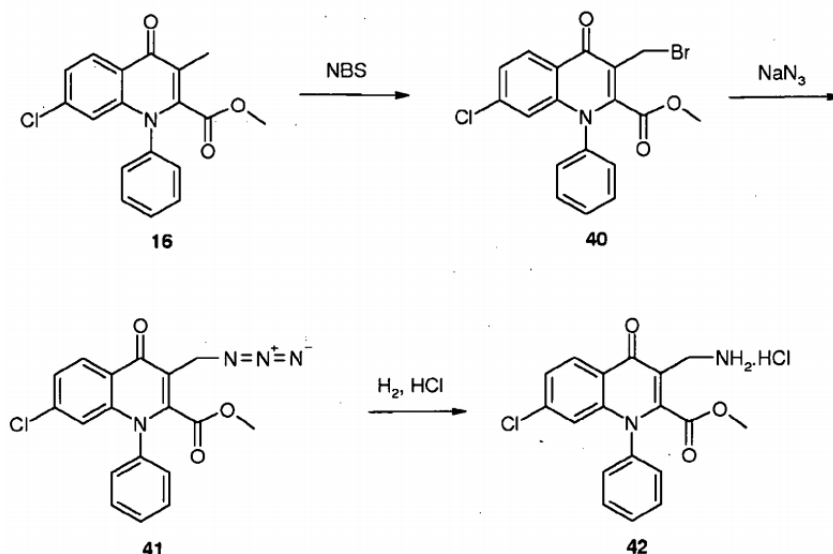
Esquema 10



El compuesto 39 (compuesto intermedio H) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 10. Se puede tratar ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico disponible en el mercado con 2-fluoroanilina en condiciones convencionales de desplazamiento de haluro de arilo catalizado por metal para proporcionar el compuesto 33 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 33 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 34 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 34 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para

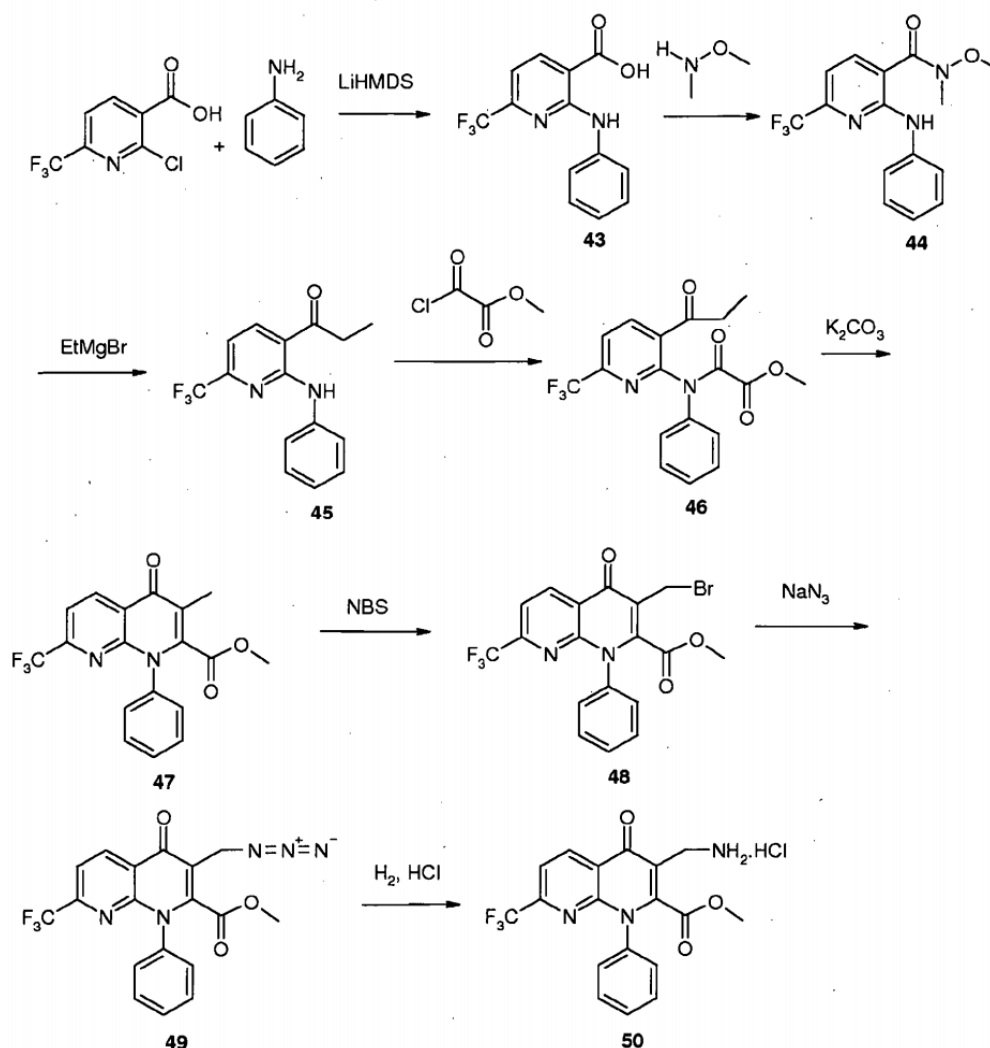
proporcionar el compuesto 35 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 35 se puede tratar con el reactivo de Vilsmeier para dar el compuesto 36 (véase, por ejemplo, Mendelson, W. L.; Hayden, S. Syn. Comm. 1996, 26, 603). El compuesto 36 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 37 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 37 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 38 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120). El compuesto 38 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio H, compuesto 39 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

Esquema 11



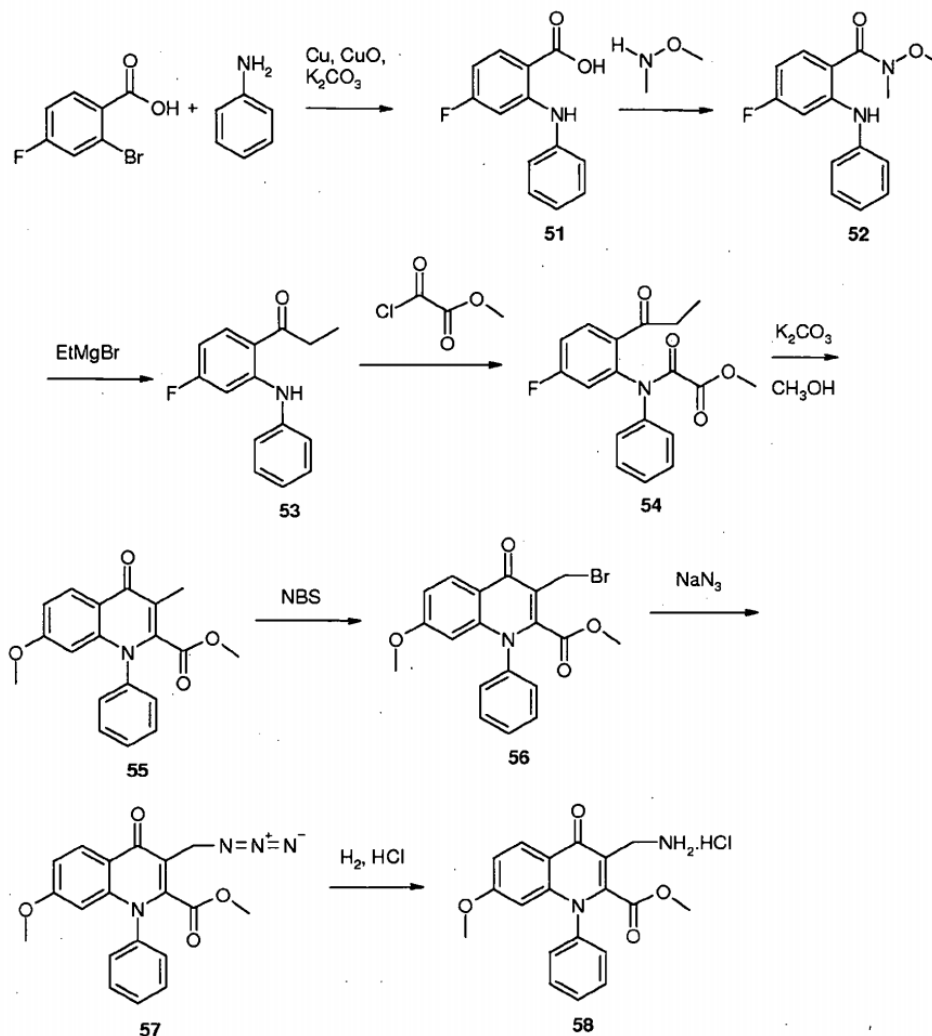
El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 11. El compuesto 16 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 40 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3013). El compuesto 40 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 41 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. J. Org. Chem. 1986, 51, 1120). El compuesto 41 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio I, compuesto 42 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963).

Esquema 12



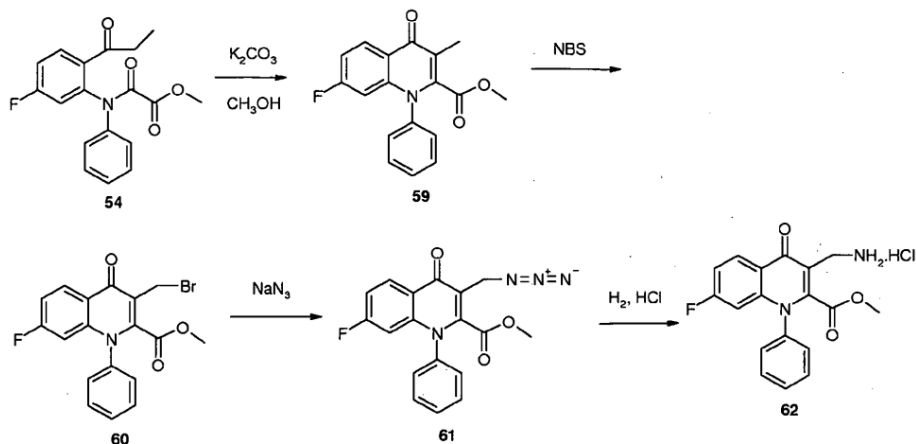
El compuesto 50 (compuesto intermedio J) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 12. Se puede tratar ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)-nicotínico disponible en el mercado con anilina en condiciones convencionales básicas para proporcionar el compuesto 43 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2005/051301). El compuesto 43 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 44 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 44 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para proporcionar el compuesto 45 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 45 se puede tratar con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 46 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El oxalilato de metilo, compuesto 46, se puede ciclar usando carbonato potásico para dar el compuesto 47 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 47 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 48 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3013). El compuesto 48 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 49 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1120). El compuesto 49 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio J, compuesto 50 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 963).

Esquema 13



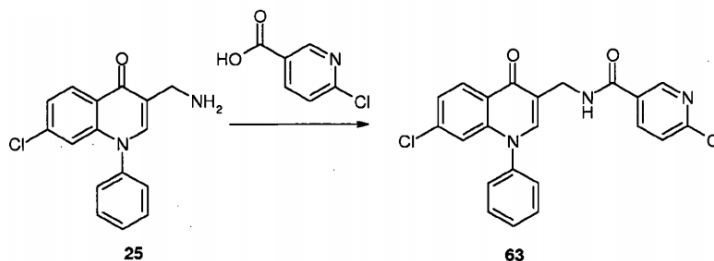
El compuesto 58 (compuesto intermedio K) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 13. Se puede tratar ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico disponible en el mercado con anilina en condiciones convencionales de desplazamiento de haluro de arilo catalizado por metal para proporcionar el compuesto 51 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 51 se puede tratar con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en condiciones convencionales de acoplamiento para formar la amida de Weinreb, compuesto 52 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 52 se puede tratar con bromuro de etil magnesio en condiciones convencionales de Grignard para proporcionar el compuesto 53 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 53 se puede tratar con cloruro de metil oxalilo para dar el compuesto 54 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El oxalilato de metilo, compuesto 54, se puede ciclar usando carbonato potásico en metanol para dar el compuesto 55 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 55 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 56 (véase, por ejemplo, Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3013). El compuesto 56 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 57 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1120). El compuesto 57 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio K, compuesto 58 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Letters* 2009, 11, 963).

Esquema 14



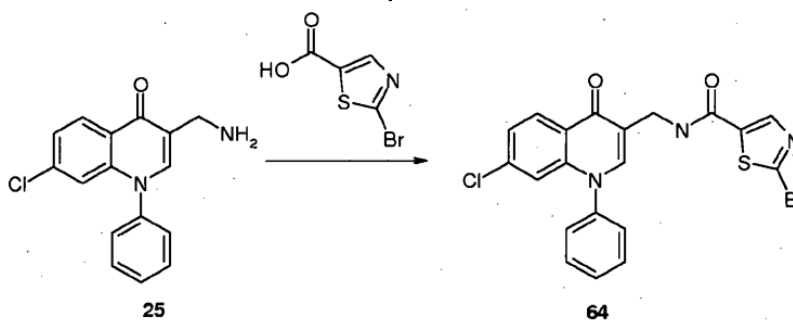
El compuesto 62 (compuesto intermedio I) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 14. El oxalato de metilo, compuesto 54, se puede ciclar usando carbonato potásico en metanol para dar el compuesto 59 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 59 se puede tratar en condiciones convencionales de bromación por radicales para proporcionar el compuesto 60 (véase, por ejemplo, Gauvan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3013). El compuesto 60 se puede tratar con azida sódica para proporcionar el compuesto 61 (véase, por ejemplo, Liu, J. M.; Young, J. J.; Li, Y. J.; Sha, C. K. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1120). El compuesto 61 se puede reducir a continuación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto intermedio I, compuesto 62 (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 963).

Esquema 15



El compuesto 63 (compuesto intermedio E) se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 15. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con ácido 6-cloronicotínico en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP) para proporcionar el compuesto intermedio E, compuesto 63 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

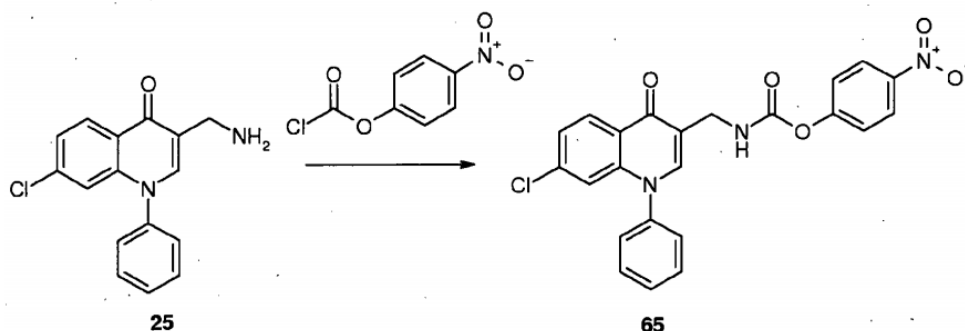
Esquema 16



El compuesto 64 (compuesto intermedio F) se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 16. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP) para proporcionar el compuesto intermedio F, compuesto 64 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

5

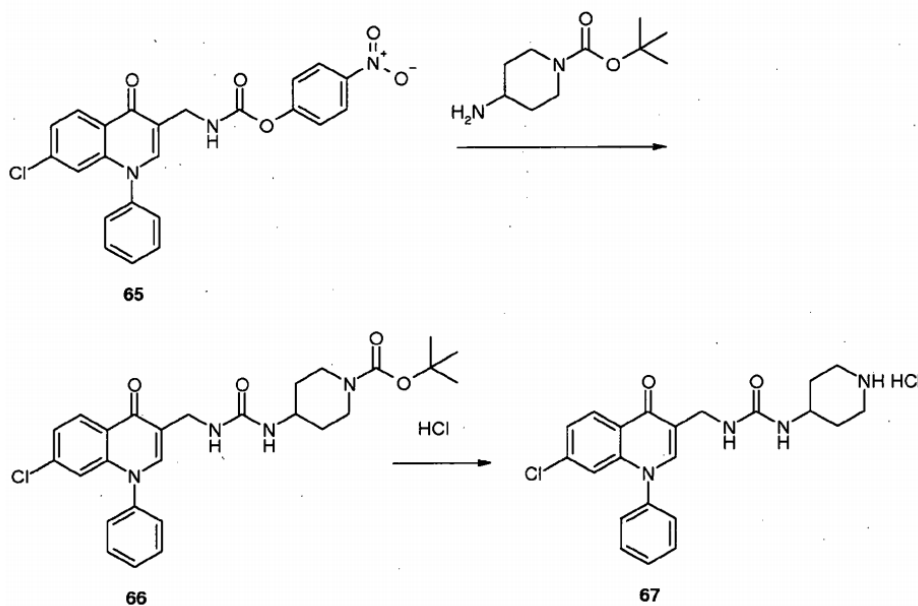
Esquema 17



El compuesto 65 (compuesto intermedio M) se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 17. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con cloroformiato de 4-nitrofenilo para proporcionar el compuesto intermedio M, compuesto 65 (véase, por ejemplo, Mallakpour, S.; Rafiee, Z. Syn. Commun. 2007, 37, 1927).

10

Esquema 18

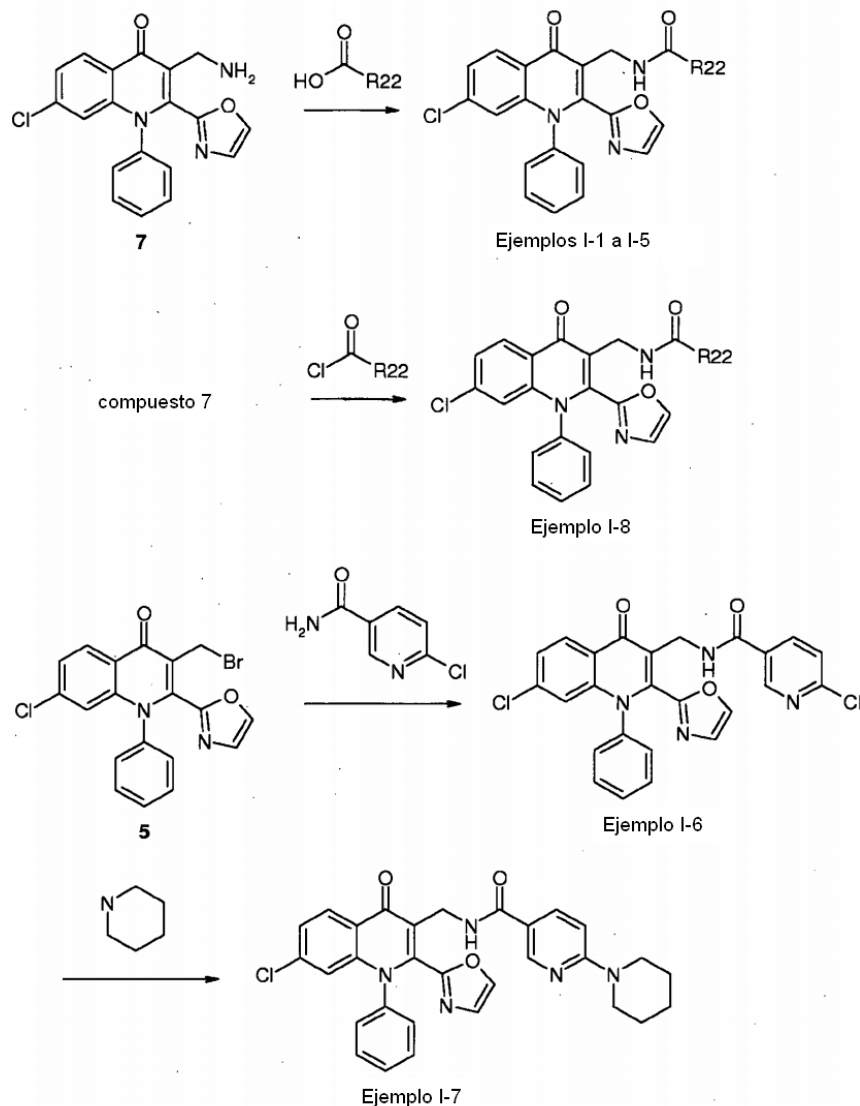


El compuesto 67 (compuesto intermedio N) se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 18. El compuesto 65 (compuesto intermedio M) se puede tratar con éster de *tert*-butilo del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico para proporcionar el compuesto 66 (véase, por ejemplo, Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1445). El compuesto 66 se puede tratar a continuación con cloruro de hidrógeno para proporcionar el compuesto intermedio N, compuesto 67 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

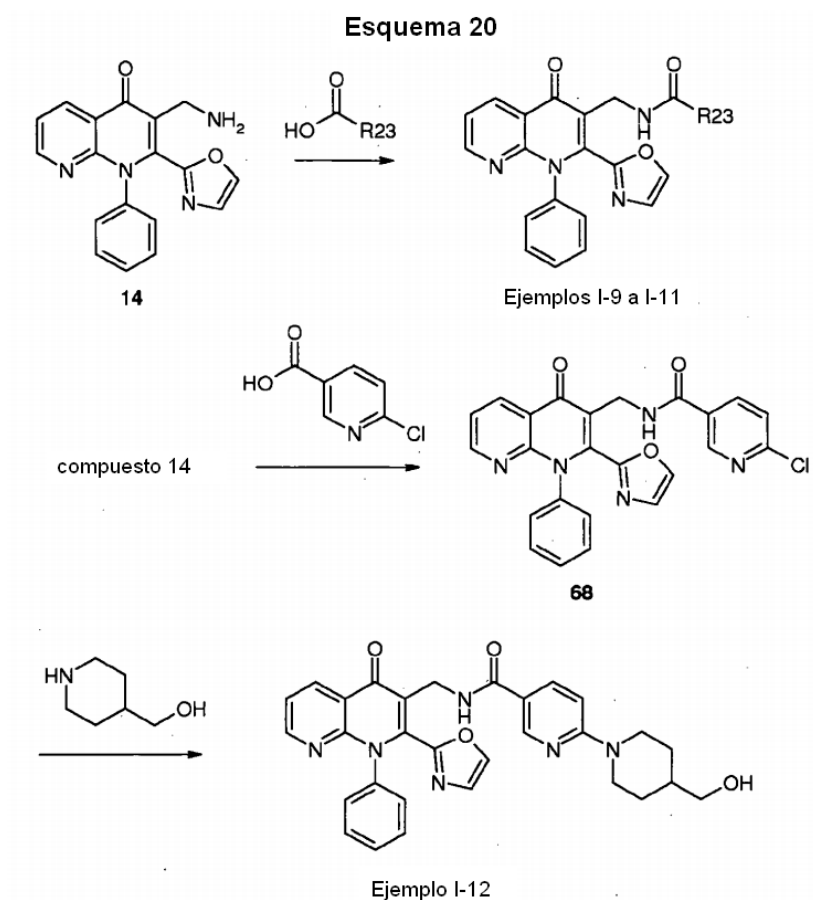
15

20

Esquema 19

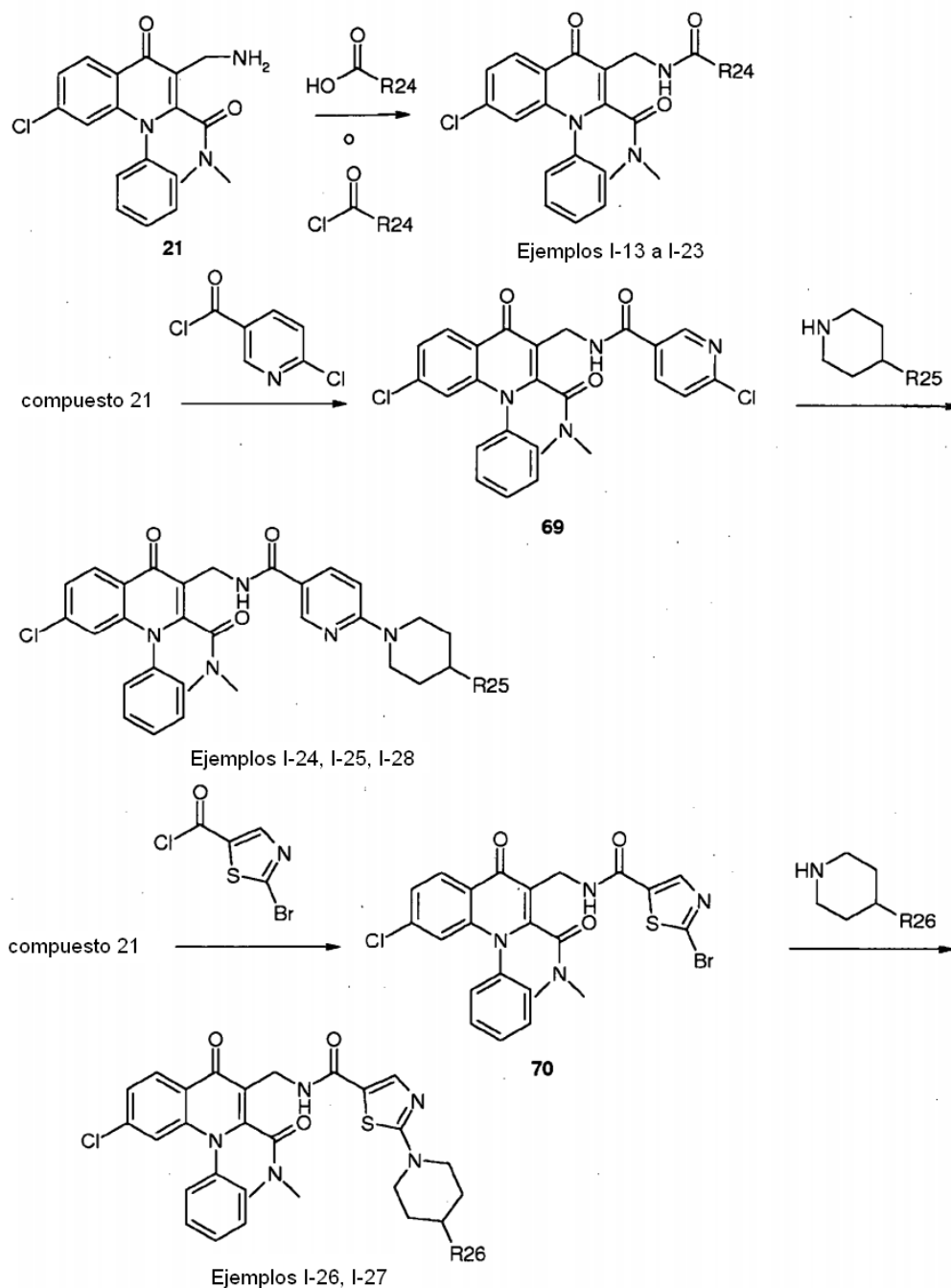


Los ejemplos I-1 a I-8 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 19. El compuesto 7 (compuesto intermedio A) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-1 a I-5 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 7 (compuesto intermedio A) también se puede tratar con un cloruro de ácido en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el ejemplo I-8 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 5 se puede tratar con el anión de 6-cloro-nicotinamida para proporcionar el ejemplo I-6 (véase, por ejemplo, Kasuga, J.; Hashimoto, Y.; Miyachi, H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 771). El ejemplo I-6 se puede tratar a continuación con una amina para proporcionar el ejemplo I-7 (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3701).



Los ejemplos I-9 a I-12 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 20. El compuesto 14 (compuesto intermedio B) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-9 a I-11 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 14 (compuesto intermedio B) también se puede tratar con ácido 6-cloronicotínico en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el compuesto 68 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 68 se puede tratar a continuación con piperidin-4-ilmetanol para proporcionar el ejemplo I-12 (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3701).

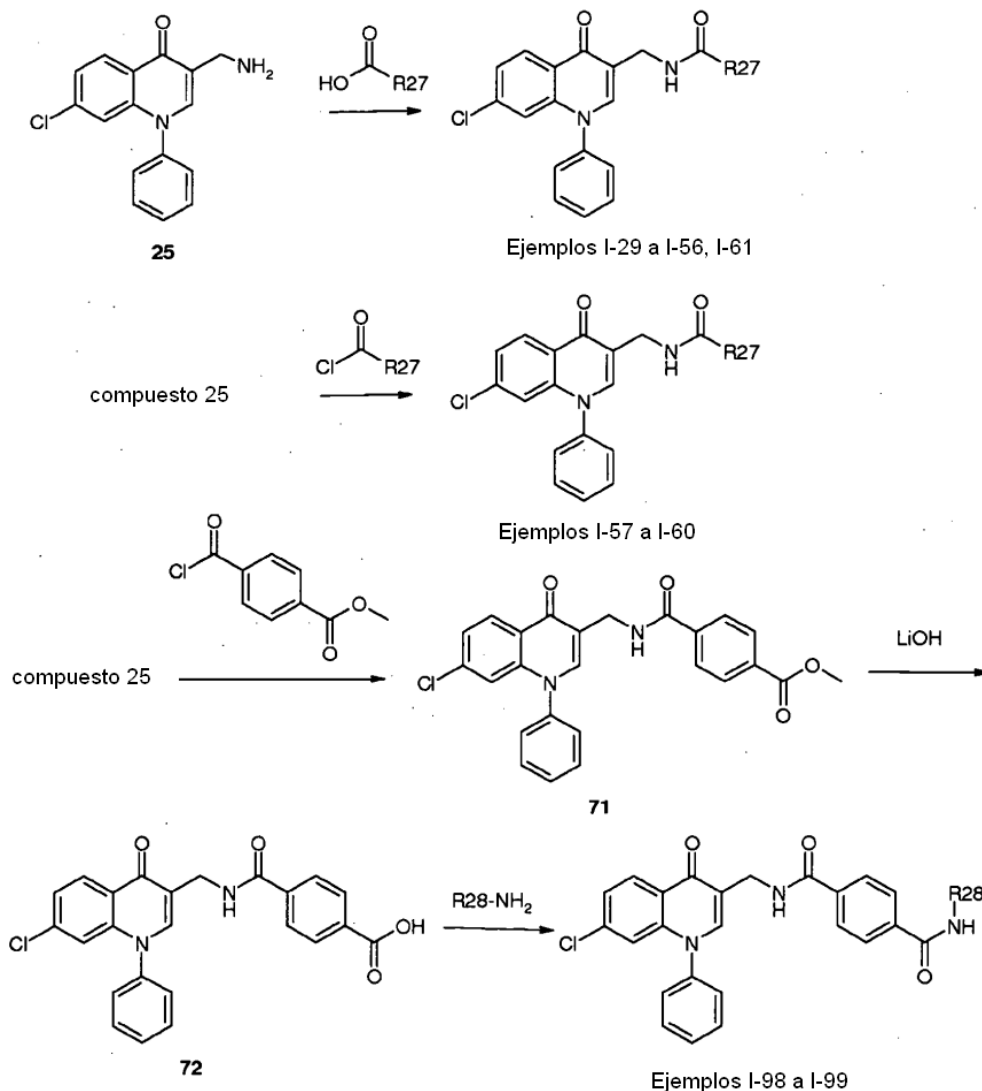
Esquema 21



Los ejemplos I-13 a I-28 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 21. El compuesto 21 (compuesto intermedio C) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) o cloruros de ácido para proporcionar los ejemplos I-13 a I-23 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 21 (compuesto intermedio C) también se puede tratar con cloruro de 6-cloronicotinoilo en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el compuesto 69 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 69 se puede tratar con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-24 e I-25 (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3701). Alternativamente, el compuesto 21 (compuesto intermedio C) se puede tratar con cloruro de 6-cloronicotinoilo seguido de adición de piperidina en un solo paso para proporcionar el ejemplo I-28. El compuesto 21 (compuesto intermedio C) también se puede tratar con ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el compuesto 70 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT

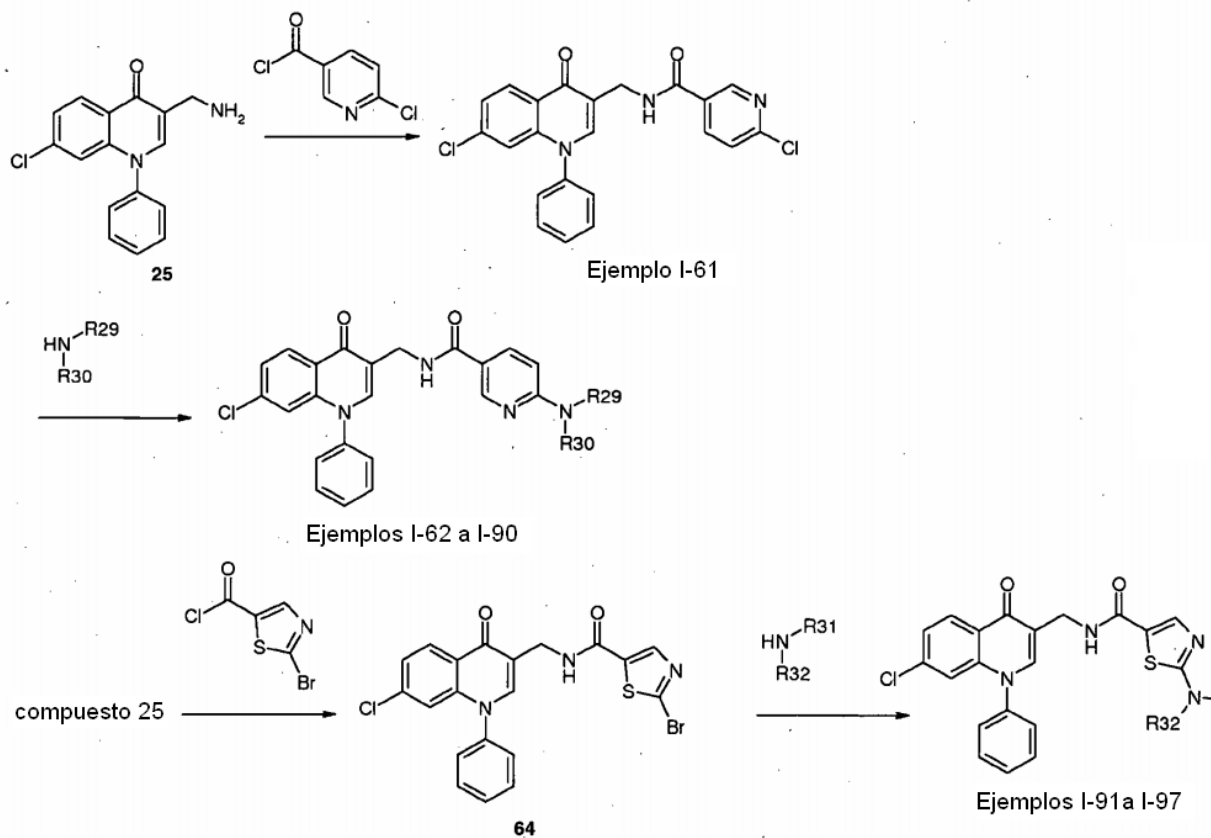
WO2008/138920). El compuesto 70 se puede tratar con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-26 e I-27 (véase, por ejemplo, Baker, L. A.; Williams, C. M. J. Hetero. Chem. 2003, 40, 353).

Esquema 22



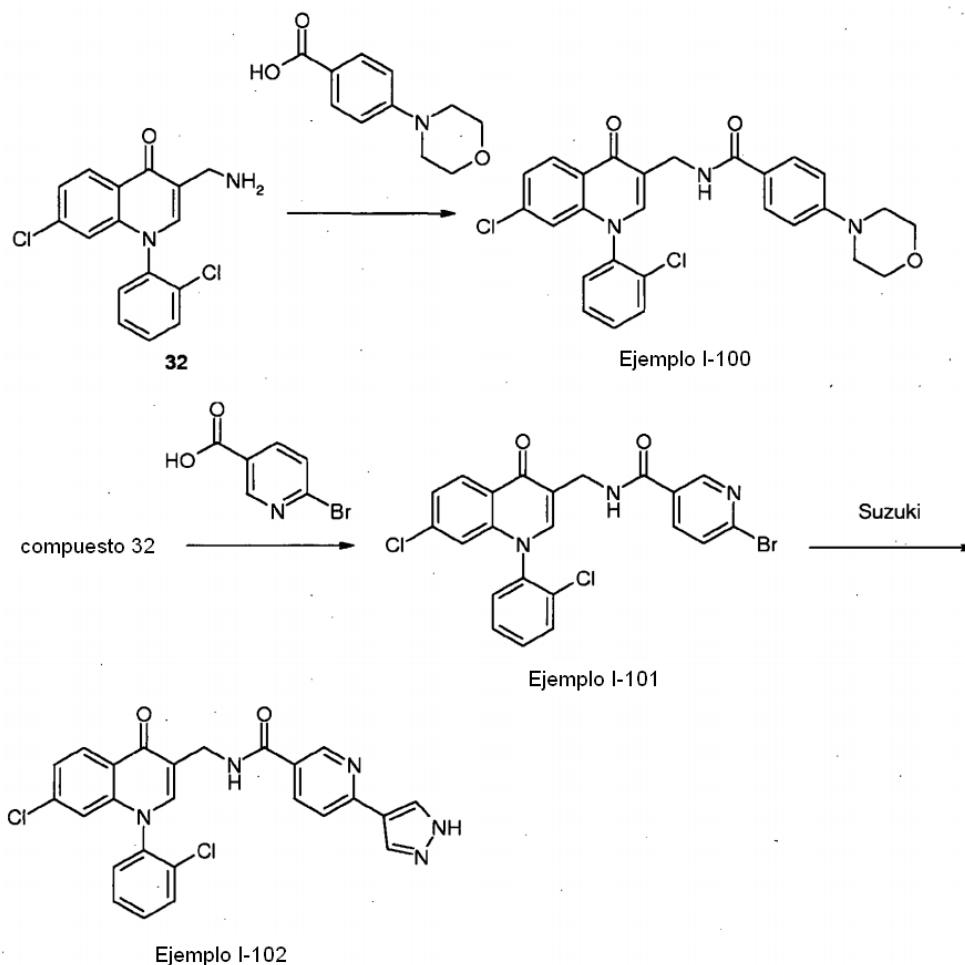
5 Los ejemplos I-29 a I-56 e I-98 a I-99 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 22. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-29 a I-56 e I-61 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con diferentes cloruros de ácido en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los ejemplos I-57 a I-60 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo para proporcionar el compuesto 71 (véase, por ejemplo, Kiggen, W.; Voegtli, F.; Franken, S.; Puff, H. Tetrahedron 1986, 42, 1859). El compuesto 71 se puede hidrolizar en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 72 (véase, por ejemplo, Vivier, M.; Jarrousse, AS.; Bouchon, B.; Galmier, M.-J.; Auzeloux, P.; Sauzieres, J.; Madelmont, J.-C. J. Med. Chem. 2005, 48, 6731). El compuesto 72 se puede tratar con diferentes aminas en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los ejemplos I-98 e I-99 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

Esquema 23



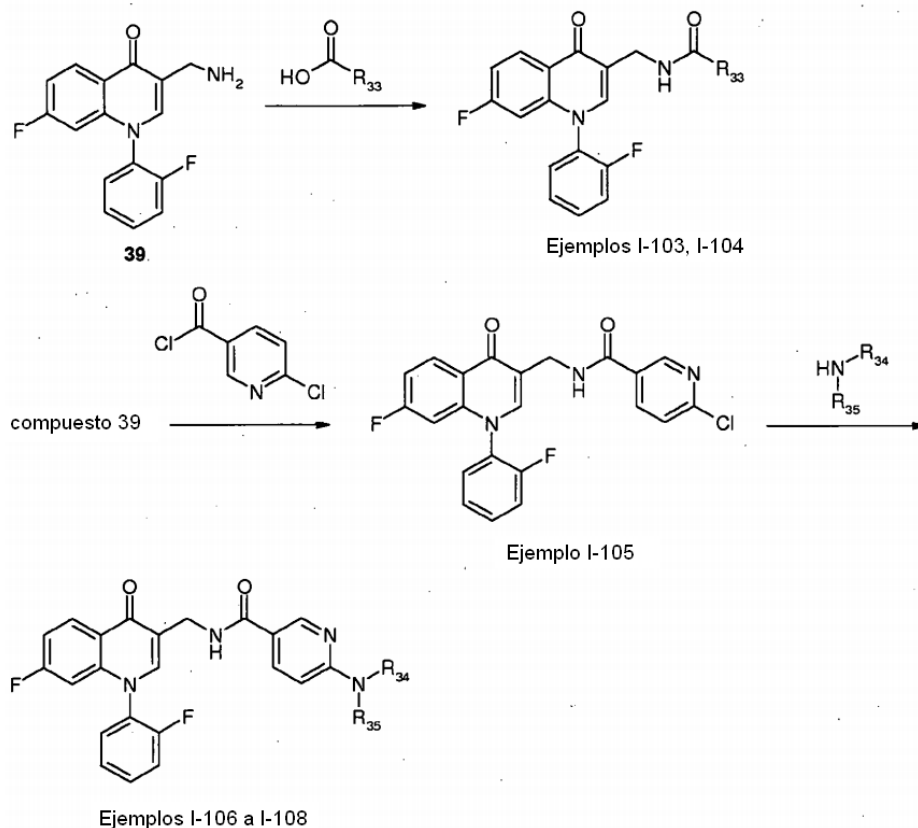
Los ejemplos I-62 a I-97 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 23. El compuesto 51 (compuesto intermedio E) se puede tratar con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-62 a I-90 (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3701). El compuesto 64 (compuesto intermedio F) se puede tratar con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-91 e I-97 (véase, por ejemplo, Baker, L. A.; Williams, C. M. J. *Hetero. Chem.* 2003, 40, 353).

Esquema 24



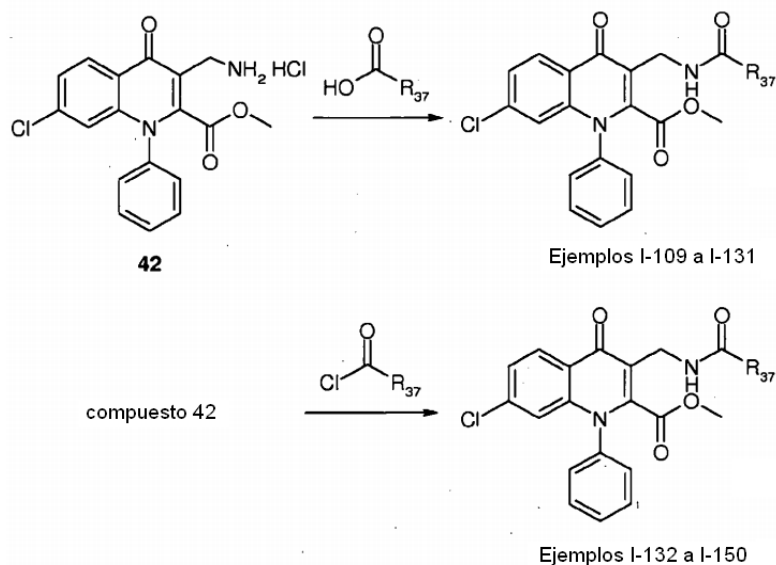
Los ejemplos I-100 a I-102 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 24. El compuesto 32 (compuesto intermedio G) se puede tratar con ácido 6-morfolinonicotínico en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el ejemplo I-100 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 32 (compuesto intermedio G) también se puede tratar con ácido 6-bromonicotínico en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el ejemplo I-101 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El ejemplo I-101 se puede tratar a continuación con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar el ejemplo I-102 (véase, por ejemplo, Buckley, G. M.; Gowers, L.; Higuero, A. P.; Jenkins, K.; Mack, S. R.; Morgan, T.; Parry, D. M.; Pitt, W. R.; Rausch, O.; Richard, M. D.; Sabin, V.; Fraser, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211).

Esquema 25



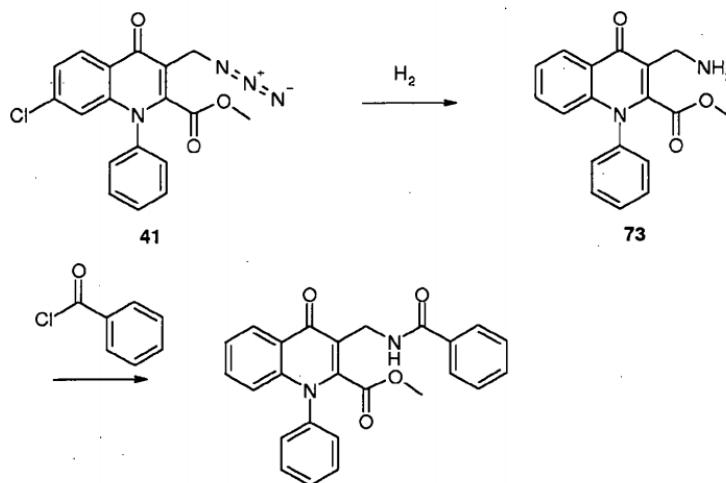
Los ejemplos I-103 a I-108 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 25. El compuesto 39 (compuesto intermedio H) se puede acoplar a diferentes ácidos en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los ejemplos I-103 e I-104 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 39 (compuesto intermedio H) también se puede tratar con cloruro de 6-cloronicotinoilo en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el ejemplo I-105 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto I-105 se puede tratar a continuación con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-106 a I-108 (véase, por ejemplo, Huang, C. Q.; Baker, T.; Schwarz, D.; Fan, J.; Heise, C. E.; Zhang, M.; Goodfellow, V. S.; Markison, S.; Gogas, K. R.; Chen, T.; Wang, X-C.; Zhu, Y-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3701).

Esquema 26



Los ejemplos I-109 a I-150 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 26. El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-109 a I-131 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920). El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede tratar con diferentes cloruros de ácido en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los ejemplos I-132 a I-150 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

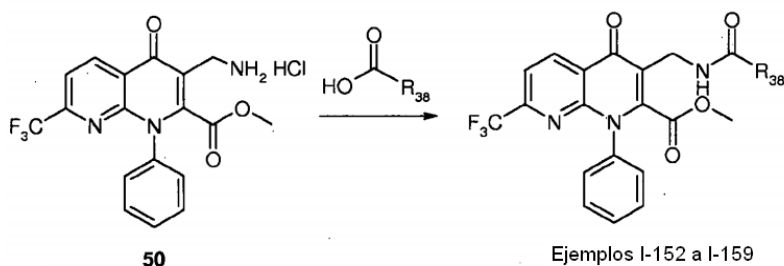
Esquema 27



Ejemplo I-151

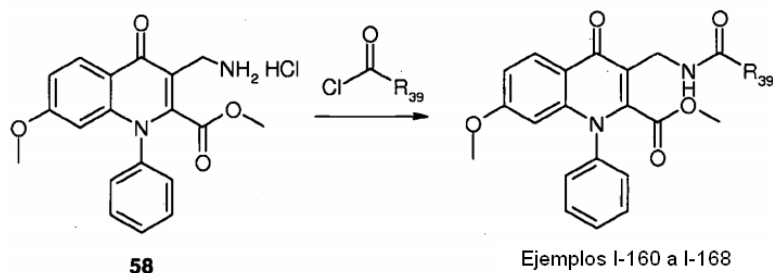
El ejemplo I-151 se puede sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 27. El compuesto 41 se puede reducir en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de platino (IV)) para proporcionar el compuesto 73 como producto secundario (véase, por ejemplo, Gueret, S. M.; O'Connor, P. D.; Brimble, M. A. Org. Lett. 2009, 11, 963). El compuesto 73 se puede tratar con cloruro de benzoilo en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar el ejemplo I-151 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

Esquema 28



Los ejemplos I-152 a I-159 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 28. El compuesto 50 (compuesto intermedio J) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-152 a I-159 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

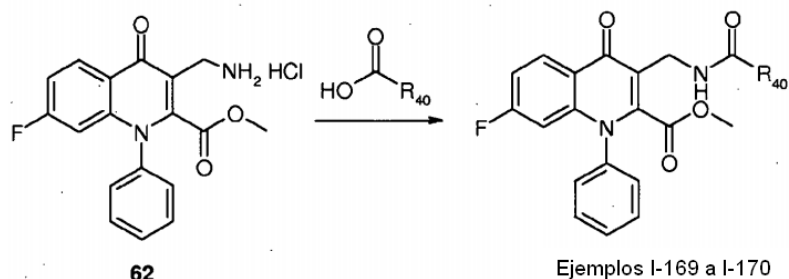
Esquema 29



Los ejemplos I-160 a I-168 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 29. El compuesto 58 (compuesto intermedio K) se puede tratar con diferentes cloruros de ácido en condiciones convencionales de formación de enlace amida para proporcionar los ejemplos I-160 a I-168 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

5

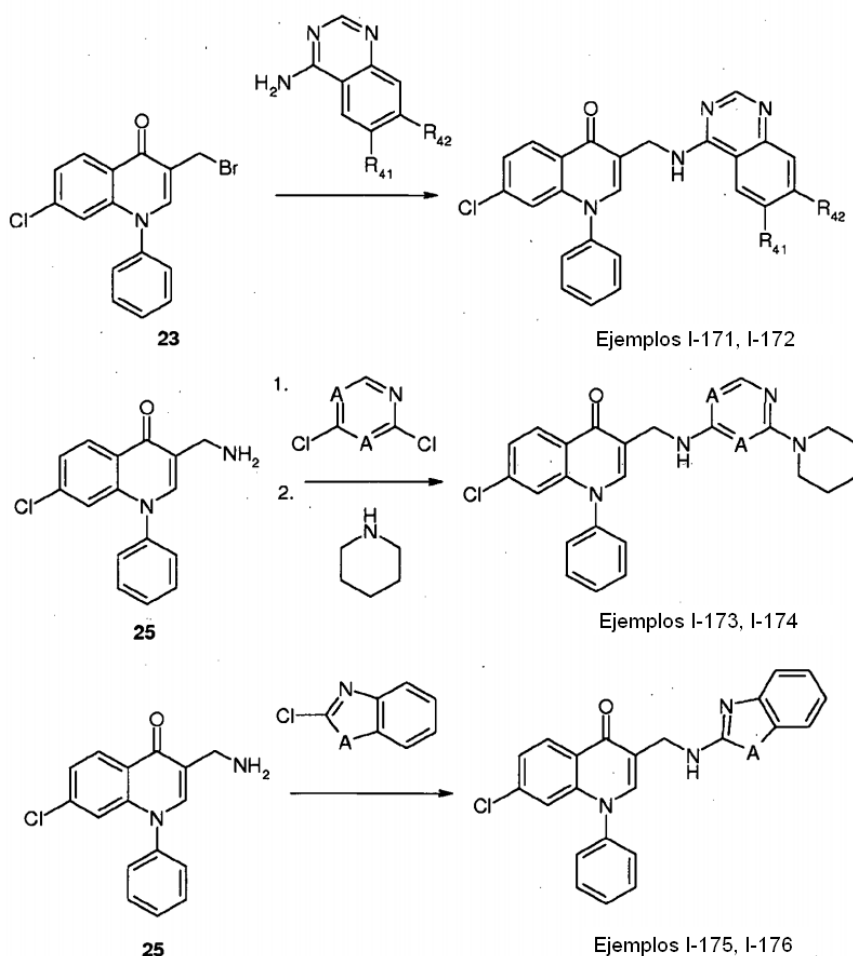
Esquema 30



Los ejemplos I-169 a I-170 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 30. El compuesto 62 (compuesto intermedio I) se puede tratar con diferentes ácidos carboxílicos en condiciones convencionales de formación de enlace amida (por ejemplo, BOP, PyBrOP) para proporcionar los ejemplos I-169 a I-170 (véase, por ejemplo, el documento de Patente PCT WO2008/138920).

10

Esquema 31

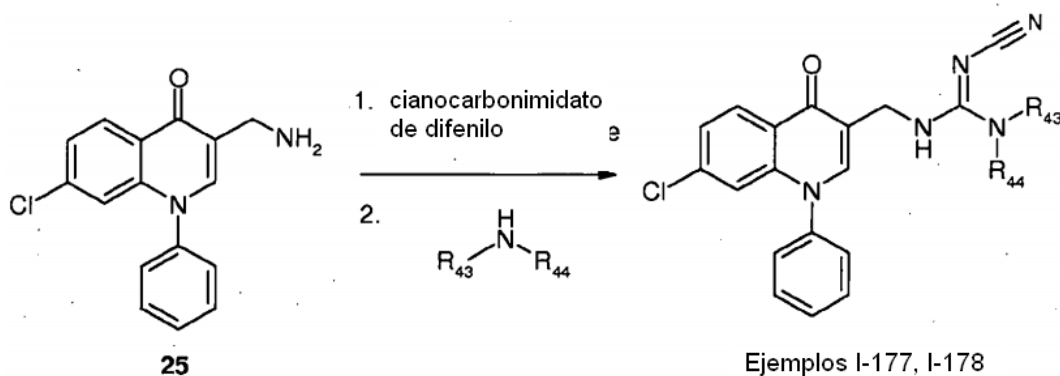


Los ejemplos I-171 a I-176 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 31. El compuesto 23 se puede tratar con diferentes quinazolin-4-aminas para proporcionar los ejemplos I-171 e I-172 (véase, por ejemplo, Gueffier, A.; Viols, H.; Chapat, J. P.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Dauphin, G. J. Hetero.

15

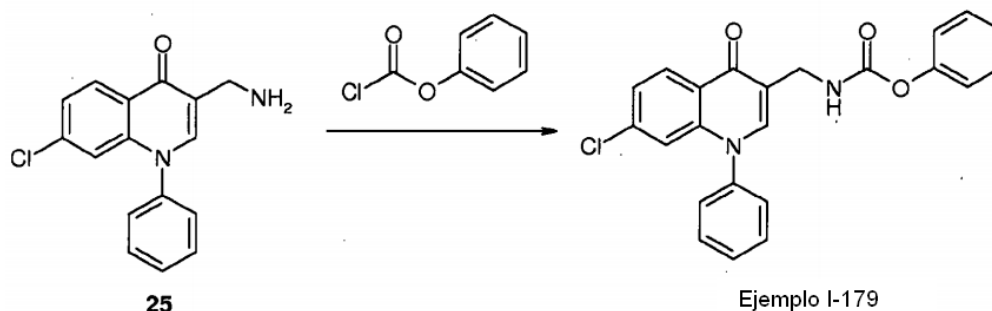
Chem. 1990, 27, 421). El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con 4,6-dicloropirimidina o 2,4-dicloropirimidina seguido de desplazamiento de haluro con piperidina para proporcionar los ejemplos I-173 o I-174 (véase, por ejemplo, Luo, G.; Chen, L.; Poindexter, G. S. Tett. Lett. 2002, 43, 5739). El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con 2-clorobenzotiazol o 2-clorobenzoimidazol para proporcionar los ejemplos I-175 o I-176 (véase, por ejemplo, Ganellin, C. R.; Hosseini, S. K.; Khalaf, Y. S.; Tertiuk, W.; Arrang, J-M.; Garbarg, M.; Ligneau, X.; Schwartz, J-C. J. Med. Chem. 1995, 38, 3342).

Esquema 32



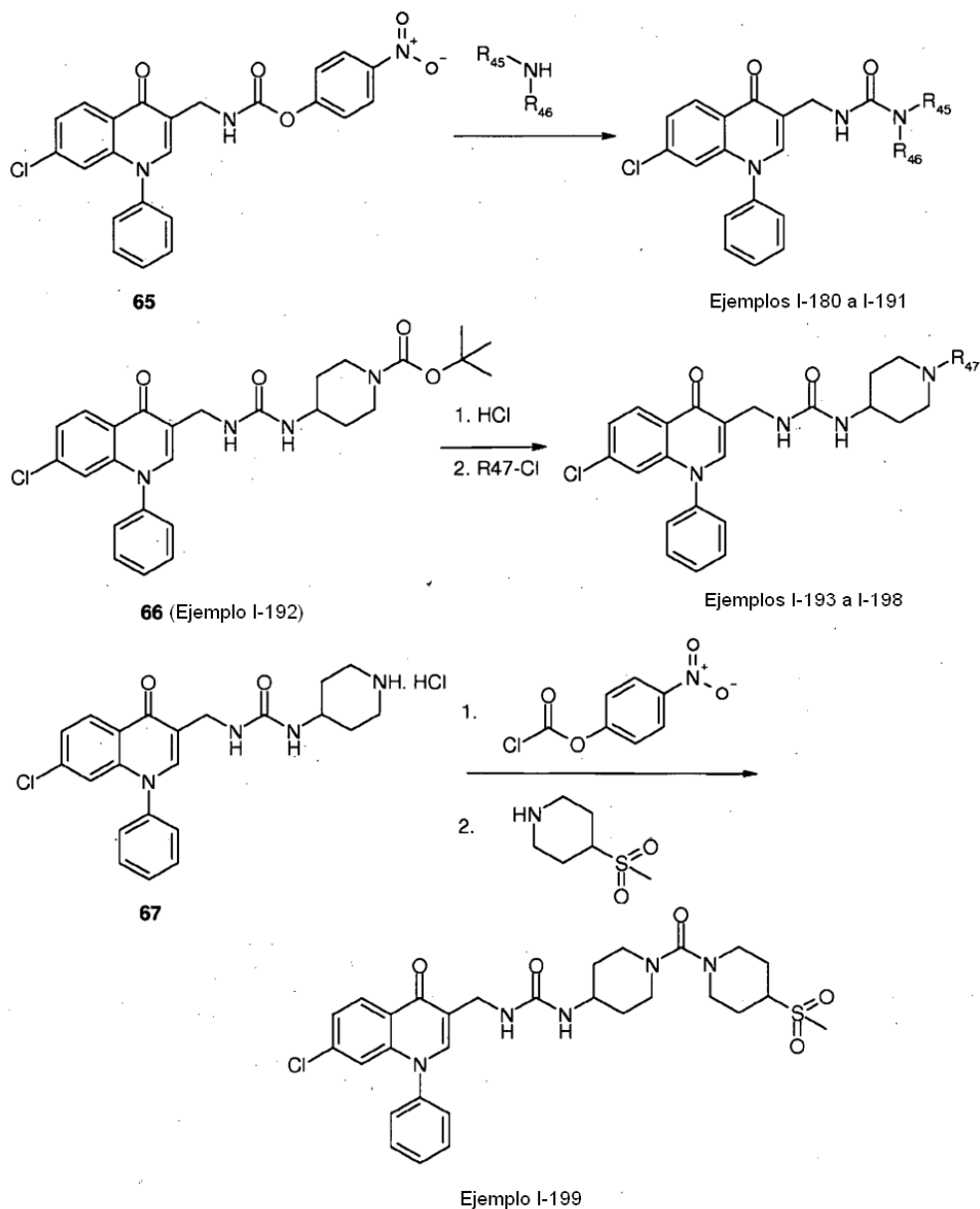
- 10 Los ejemplos I-177 e I-178 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 32. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con cianocarbonimidato de difenilo seguido de desplazamiento con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-177 e I-178 (véase, por ejemplo, Fotsch, C.; Sonnenberg, J. D.; Chen, N.; Hale, C.; Karbon, W.; Norman, M. H. J. Med. Chem. 2001, 44, 2344).

Esquema 33



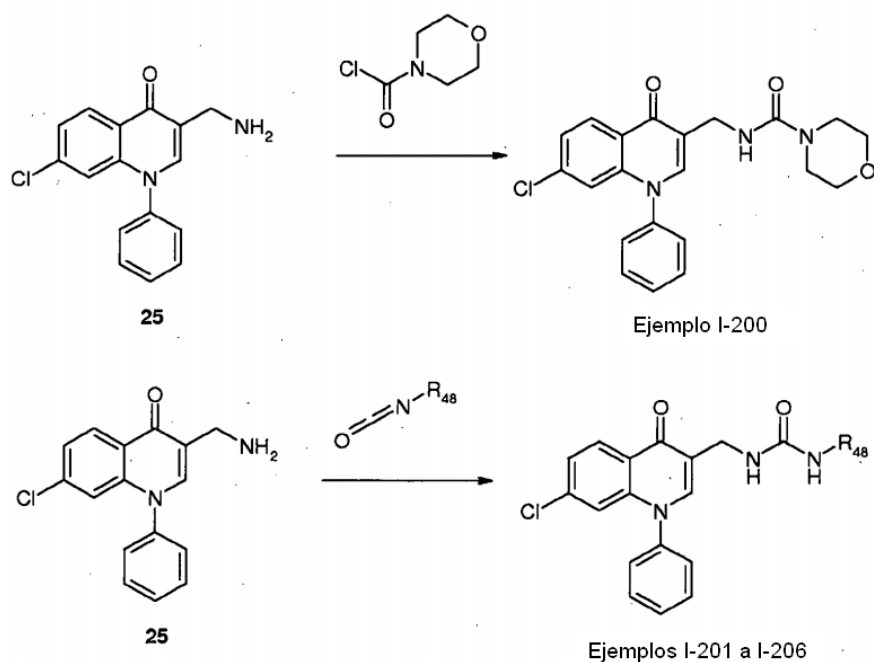
El ejemplo I-179 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 33. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con cloroformiato de fenilo para proporcionar el ejemplo I-179 (véase, por ejemplo, Barlow, J. J.; Main, B. G.; Snow, H. M. J. Med. Chem. 1981, 24, 315).

Esquema 34



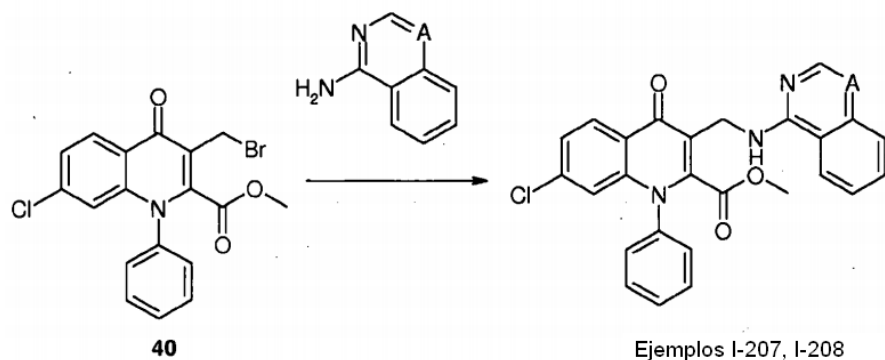
Los ejemplos I-180 a I-199 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 34. El compuesto 65 (compuesto intermedio M) se puede tratar con diferentes aminas para proporcionar los ejemplos I-180 a I-191 (véase, por ejemplo, Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y. Tet. Lett. 2001, 42, 1445). El ejemplo I-192 (compuesto 66) se puede preparar como se ha descrito anteriormente en el Esquema 14. El compuesto 66 se puede tratar con cloruro de hidrógeno para la retirada de Boc seguido de protección con diferentes cloroformiatos, cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo para dar los ejemplos I-193 a I-198. El compuesto 67 (compuesto intermedio N) se puede tratar con cloroformiato de 4-nitrofenilo (véase, por ejemplo, Mallakpour, S.; Rafiee, Z. Syn. Commun. 2007, 37, 1927) seguido de desplazamiento de amina para proporcionar el ejemplo I-199 (véase, por ejemplo, Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y. Tet. Lett. 2001, 42, 1445).

Esquema 35



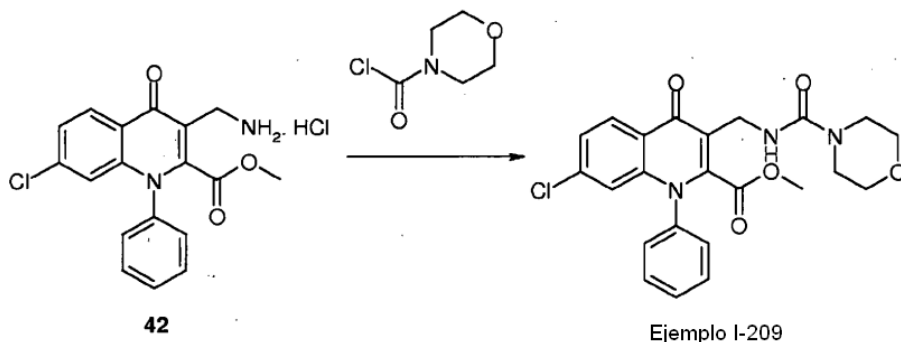
Los ejemplos I-200 a I-206 se pueden sintetizar siguiendo las reacciones que se perfilan en el Esquema 35. El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con cloruro de morfolina-4-carbonilo para proporcionar el ejemplo I-200 (véase, por ejemplo, Barrett, D. G.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Long, S. T.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Shewchuk, L. M.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, D. H., Jr.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4897). El compuesto 25 (compuesto intermedio D) se puede tratar con diferentes isocianatos para proporcionar los ejemplos I-201 a I-206 (véase, por ejemplo, Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z. J. *Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3994).

Esquema 36



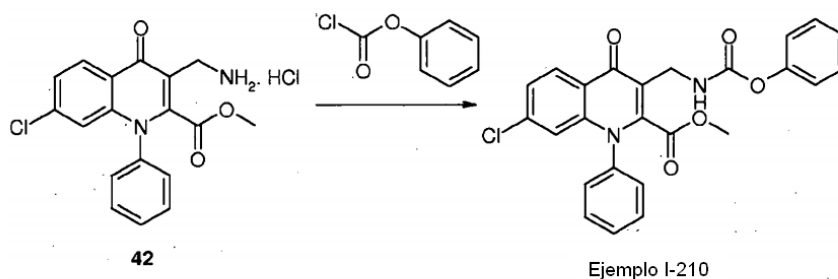
Los ejemplos I-207 e I-208 se pueden sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 36. El compuesto 40 se puede tratar con 1-aminoisoquinolina o quinazolin-4-ilamina para proporcionar los ejemplos I-207 e I-208 (véase, por ejemplo, Gue-iffier, A.; Viols, H.; Chapat, J. P.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Dauphin, G. J. *Hetero. Chem.* 1990, 27, 421).

Esquema 37



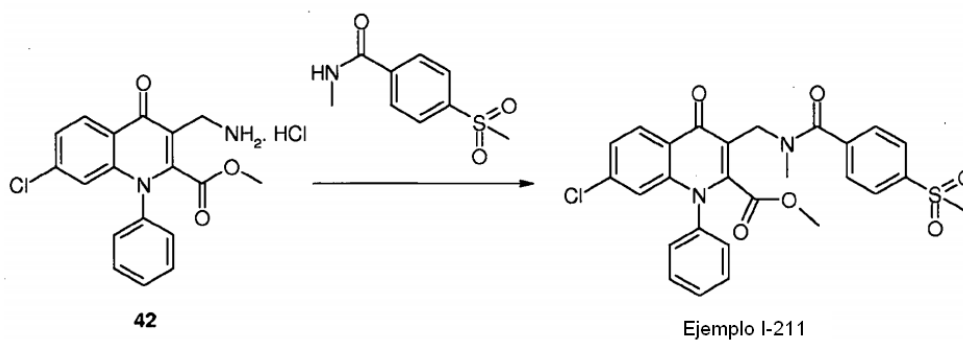
El ejemplo I-209 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 37. El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede tratar con cloruro de morfolina-4-carbonilo para proporcionar el ejemplo I-209 (véase, por ejemplo, Barrett, D. G.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Long, S. T.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Shewchuk, L. M.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, D. H., Jr.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4897).

Esquema 38



El ejemplo I-210 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 38. El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede tratar con cloroformiato de fenilo para proporcionar el ejemplo I-210 (véase, por ejemplo, Mallakpour, S.; Rafiee, Z. *Syn. Commun.* 2007, 37, 1927).

Esquema 39



El ejemplo I-211 se puede sintetizar siguiendo la reacción que se perfila en el Esquema 39. El compuesto 42 (compuesto intermedio I) se puede tratar con N-metil-4-(metilsulfonil)benzamida y una base (por ejemplo, hidruro sódico) para proporcionar el ejemplo I-211 (véase, por ejemplo, Padwa, A.; Kappe, C. O.; Cochran, J. E.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2786).

Composiciones farmacéuticas y administración

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

En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de las vías de administración aceptadas para agentes que sirven a utilidades similares. Los intervalos de dosificación son por lo general 1-500 mg diarios, preferentemente 1-100 mg diarios, y lo más preferentemente 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del practicante médico implicado. El experto habitual en la materia de tratar tales enfermedades será capaz, sin excesiva experimentación y basándose en el conocimiento personal y la divulgación de la presente Solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de formulaciones farmacéuticas que incluyen las adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación. La forma preferente de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diario que se puede ajustar de acuerdo con el grado de padecimiento.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos, o diluyentes convencionales, se puede poner en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar comprendidas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo correspondiente al intervalo de dosificación diario pretendido a emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral.

Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) mg de ingrediente activo o, más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) mg, por comprimido, son por lo tanto formas de dosificación unitarias representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención se pueden formular en una gran diversidad de formas de dosificación para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con un vehículo que tiene la capacidad de aglutinación necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente un uno (1) a aproximadamente un setenta (70) por ciento del compuesto activo. Algunos vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir una formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como vehículo, para proporcionar una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con el mismo. De forma análoga, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas, y grageas pueden ser formas sólidas adecuadas para administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulgentes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y adición de colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa,

carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, y agentes solubilizantes.

5 Los compuestos de la invención se pueden formular por administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas rellenas previamente, infusión de pequeño volumen o envases de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones
10 en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Algunos ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulgentes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

15 Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos.

20 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica a la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o en forma de un parche transdérmico. Las pomadas y las cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulgentes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes
25 colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina o glicerina o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprende el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

30 Los compuestos de la invención también se pueden formular para administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y solidificar.

35 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones contienen además del ingrediente activo vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

Los compuestos objeto se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican
40 directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o de múltiples dosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede conseguir por administración al paciente de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de la pulverización, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización por atomización dosificada.

45 Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyen administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un recipiente presurizado con un propulsor adecuado tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo,
50 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El polvo formara un gel en la cavidad nasal. La composición de polvo se puede presentar en forma de dosificación unitaria,
55 por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases de blíster desde los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

60 Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con revestimientos entéricos adaptados para administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de suministro de fármacos transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento. Los compuestos de los sistemas de
65 suministro transdérmicos se unen frecuentemente a un soporte sólido adhesivo para la piel. El compuesto de interés se puede combinar con un potenciador de penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los

sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en las capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble a lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

5 Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas, y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, oblea, o gragea, o puede ser el número apropiado de
10 cualquiera de estas en la forma envasada.

Se describen otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania.

15 A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

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

20 Composición para administración oral (A)

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

Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula sería aproximadamente una dosificación diaria total.

25 Composición para administración oral (B)

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

30 Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. A continuación la formulación se seca y se conforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una máquina de formación de comprimidos apropiada.

Composición para administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml

Ingrediente	% p/p
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

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

Formulación parenteral (D)

5

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. hasta hacer isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

10

El ingrediente activo se disuelve en una parte del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se compensa hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

Objetivos, ventajas, y nuevas características adicionales de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que no se pretende que sean limitantes.

15 Indicaciones y métodos de tratamiento

20

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JNK y como tales se espera que sean eficaces en el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos mediados por JNK. Algunos trastornos mediados por JNK a modo de ejemplo incluyen, enfermedad renal, trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedad neurológica, y cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar uno o más de tales trastornos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar un trastorno mediado por JNK tal como artritis reumatoide, asma, diabetes del tipo II, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o apoplejía.

25 Terapia de combinación (no solo para inflamación)

30

En un aspecto, la solicitud desvela un método para tratar un trastorno mediado por JNK que comprende administrar conjuntamente a un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto de cualquiera de las realizaciones, variantes, o aspectos anteriores.

Ejemplos

35

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir que los expertos en la materia entiendan y pongan en práctica con mayor claridad la presente invención. Se debería considerar que son ilustrativos y representativos de la misma.

Abreviaturas

40	Ac ₂ O	Anhídrido acético
	AcOH	Ácido acético
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano/cloruro de metileno
45	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDCI	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	Éter dietílico
50	EtOH	Etanol/alcohol etílico
	EtOAc	Acetato de etilo
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amida de litio
55	m-CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico

	MeOH	Metanol/alcohol metílico
	MW	Microondas
	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
	PMB	4-Metoxi bencilo
5	TA	Temperatura ambiente
	TBME	<i>tert</i> -Butil metil éter
	TFA	Ácido trifluoroacético
	Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
	THF	Tetrahidrofurano
10	TLC	Cromatografía en capa fina

Condiciones generales

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

Los materiales de partida y los reactivos que se usan en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Se debería entender que los esquemas sintéticos de reacción que se muestran en la sección de Ejemplos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la invención, y los expertos en la materia podrán realizar y sugerir diversas modificaciones en estos esquemas sintéticos de reacción por referencia a la divulgación contenida en la presente solicitud.

30 Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas sintéticos de reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo infiltración, destilación, cristalización, cromatografía. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

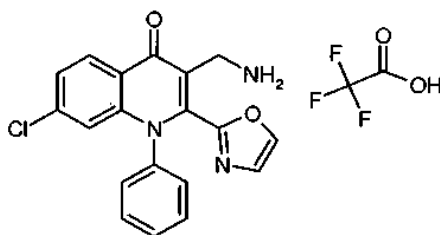
A menos que se especifique otra cosa, las reacciones que se describen en el presente documento se llevan a cabo por lo general en una atmósfera inerte a presión atmosférica y a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, a menudo de aproximadamente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

40 La cromatografía líquida de alta presión en fase inversa preparativa (RP HPLC) se llevó a cabo usando uno de los siguientes sistemas: (A) una bomba / controlador Waters Delta prep 4000, un detector 486 ajustado a 215 nm, y un recolector de fracciones LKB Ultrac; o (B) un sistema Sciex CL/EM con un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual 150 EX, un sistema Shimadzu LC, un autoinyector LEAP, y un recolector de fracciones Gilson. La muestra se disolvió en una mezcla de acetonitrilo / acetato amónico acuoso 20 mM o acetonitrilo / agua / TFA, se aplicó a una columna Pursuit C-18 20 x 100 mm y se eluyó a 20 ml/min con un gradiente lineal de 10 %-90 % de B, donde (A): acetato amónico acuoso 20 mM (pH 7,0) y (B): acetonitrilo o (A): agua con 0,05 % de TFA y (B): acetonitrilo con 0,05 % de TFA.

Ejemplos preparativos

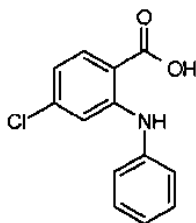
50 PARTE I: COMPUESTOS INTERMEDIOS

Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio A)



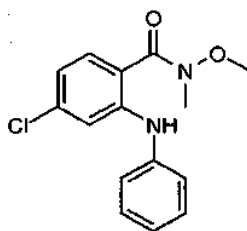
55

Etapas 1: Preparación de ácido 4-cloro-2-fenilamino-benzoico



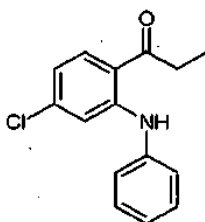
A una solución de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (25,0 g, 106,0 mmol) en 2-etoxietanol (40 ml) se añadieron cobre en polvo (0,74 g, 11,6 mmol), óxido de cobre (I) (0,76 g, 5,3 mmol), carbonato potásico (15,8 g, 114,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se añadió anilina (11,2 ml, 124 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 48 h. La conclusión de la reacción se confirmó por TLC sobre sílice (fase móvil; hexano: acetato de etilo = 1: 1; R_f = 0,6). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml) con agitación continua y se acidificó con HCl 1 N acuoso para formar un precipitado. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Los sólidos se lavaron con agua (2 x 100 ml). Los sólidos obtenidos se secaron a alto vacío para producir ácido 4-cloro-2-fenilamino-benzoico (19,0 g, 72,3 % de rendimiento en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calc. para $C_{13}H_{10}ClNO_2$ [(M+H)⁺] 247, obs. 248.

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida



A una solución de ácido 4-cloro-2-fenilamino-benzoico (10,1 g, 41,0 mmol) en DMF (200 ml) se añadieron hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU, 31,2 g, 82,0 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetil-hidroxiclamina (7,94 g, 82,0 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (45,0 g, 350,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La conclusión de la reacción se confirmó por TLC sobre sílice (fase móvil; hexano: acetato de etilo = 7: 3; R_f = 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (4 x 200 ml) y solución salina saturada (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200), usando fase móvil de polaridad gradiente (acetato de etilo: hexano = 1:9 - 1:4), para dar 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (6,62 g, 56,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,93 (s, 1H) 7,20 - 7,39 (m, 3H) 7,02 - 7,17 (m, 3H) 6,88 - 6,99 (m, 2H) 3,50 (s, 3H) 3,20 (s, 3H). EM calc. para $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ [(M+H)⁺] 291,0, obs. 291,0, [(M-C₂H₆NO)⁺] 230,0, obs. 230,0.

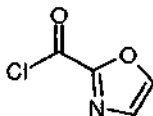
Etapa 3: Preparación de 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona



A una solución de 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (5,0 g, 17,2 mmol) en THF (60 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en THF, 70 ml, 70 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La conclusión de la reacción se controló por TLC sobre sílice (fase móvil; hexano: acetato de etilo = 4: 1; R_f = 0,5). La reacción se interrumpió con una solución acuosa de HCl 1 N (50 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y

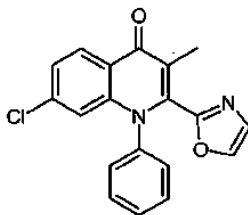
se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna gel de sílice (malla 100-200), usando fase móvil de polaridad gradiente (acetato de etilo: hexano = 1:9→1:4), para dar 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (4,15 g, 92,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 10,53 (s, 1H) 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,34 - 7,51 (m, 2H) 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H) 7,13 - 7,23 (m, 1H) 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 6,82 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H) 3,07 (c, J = 7,2 Hz, 2H) 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapla 4: Preparación de cloruro de oxazol-2-carbonilo



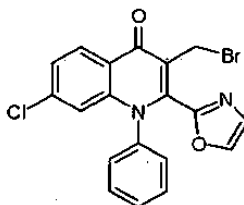
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron ácido oxazol-2-carboxílico (300 mg, 2,65 mmol) y DMF (10,3 μl , 0,133 mmol) con diclorometano (2 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (381 mg, 254 μl , 3,00 mmol) durante 15 min y la mezcla de reacción se volvió una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró para dar cloruro de oxazol-2-carbonilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo que solidificó con el tiempo. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 5: Preparación de 7-cloro-3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



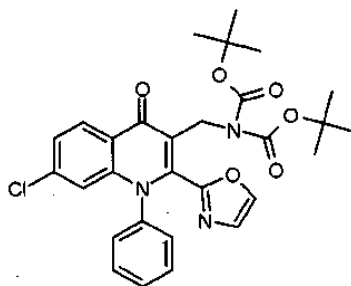
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinó 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (522 mg, 2,01 mmol) con THF (4 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió lentamente el gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF) (5,02 ml, 5,02 mmol), dando como resultado una solución de color rojo oscuro. Se añadió mezcla de cloruro de oxazol-2-carbonilo (344 mg, 2,61 mmol) en THF (8 ml) y 8 gotas de DMF a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y a continuación se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, 25 - 65 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 7-cloro-3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (160 mg, 23,6 %) en forma de un sólido de color amarillento. EM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 337, obs. 337.

Etapla 6: Preparación 3-bromometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



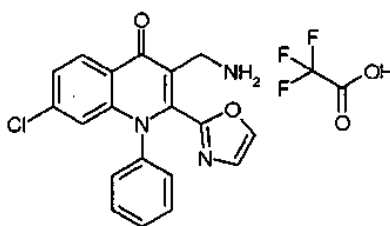
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 7-cloro-3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (0,50 g, 1,48 mmol), N-bromosuccinimida (291 mg, 1,63 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 36,6 mg, 0,223 mmol) con tetracloruro de carbono (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando hexano-acetato de etilo 3:2 para proporcionar 3-bromometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (300 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 7: Preparación de 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona bis(carbamato de *terc*-butilo)



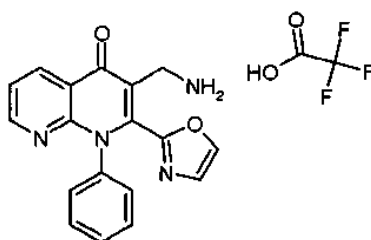
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron secuencialmente iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (52,3 mg, 0,24 mmol) e hidruro sódico al 60 % (20 mg, 0,5 mmol) a DMF anhidra (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para dar una solución de color amarillo claro. A continuación, se añadió 3-bromometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (0,10 g, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por HPLC usando 25 % de acetato de etilo-hexano para obtener 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona bis(carbamato de *terc*-butilo) (50 mg, 38 % de rendimiento). EM calc. para $C_{29}H_{30}ClN_3O_6$ $[(M+H)^+]$ 553, obs. 553.

Etapas 8: Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona

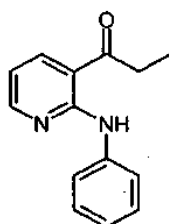


En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona bis(carbamato de *terc*-butilo) (50 mg, 0,09 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) a diclorometano anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona. El compuesto intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calc. para $C_{19}H_{14}ClN_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 352, obs. 352.

Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (compuesto intermedio B)

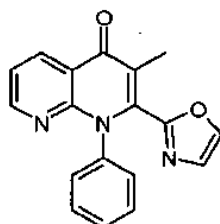


Etapas 1: Preparación de 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona



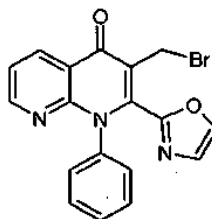
Una solución de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-propan-1-ona (6,0 g, 35,4 mmol) en 1,4-dioxano (59,0 ml) en un tubo de reacción de alta presión se trató con ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (20,5 g, 88,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. La reacción se retiró del baño calentador, se abrió y se trató con anilina (4,94 g, 4,84 ml, 53,1 mmol). A continuación el recipiente se cerró herméticamente de nuevo y se calentó a 95 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (75 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron a continuación sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron a alto vacío. El residuo se recrystalizó a continuación a partir de metanol. La recogida por filtración (lavado con 10 ml de metanol y 30 ml de hexanos) proporcionó 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona (5,64 g) del producto deseado en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Las aguas madre se cargaron secas sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (40 g, 10-25 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó una cantidad adicional (1,28 g, 86 % de rendimiento total) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 2: Preparación de 3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona



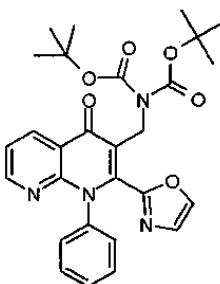
Una solución de 1-(2-fenilamino-piridin-3-il)-propan-1-ona (2,0 g, 8,84 mmol) en THF (17,7 ml) a 25 °C se trató con bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF) (22,1 ml, 22,1 mmol). La solución de color rojo resultante se trató a continuación con una mezcla de cloruro de oxazol-2-carbonilo (1,51 g, 11,5 mmol) en THF (8 ml) y 10 gotas de DMF. A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se absorbió sobre sílice y se secó a alto vacío. La cromatografía ultrarrápida (25 g, 25 % - 75 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó 3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (540 mg, 20,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapas 3: Preparación de 3-bromometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona



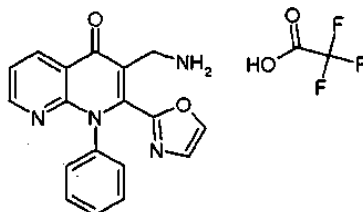
Una mezcla de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 43,4 mg, 0,265 mmol), N-bromosuccinimida (345 mg, 1,94 mmol) y 3-metil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (535 mg, 1,76 mmol) en tetracloruro de carbono (22,0 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 25 °C y se dejó reposar durante una noche. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y metanol, se trató con gel de sílice, se concentró de nuevo y se secó al vacío. La cromatografía ultrarrápida (40 g, 15 %-40 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó 3-bromometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (321,7 mg, 47,7 %).

Etapas 4: Preparación de 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona bis(carbamato de *terc*-butilo)



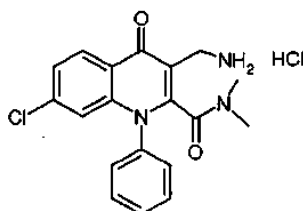
A una mezcla de 3-bromometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona (320 mg, 0,837 mmol), THF (2,79 ml) y DMF (2,79 ml) se añadió iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (182 mg, 0,837 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 33,5 mg, 0,837 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche y se volvió una solución transparente de color amarillo. La reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (30 %-50 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona bis(carbamato de *tert*-butilo) (298,7 mg, 68,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 5: Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona

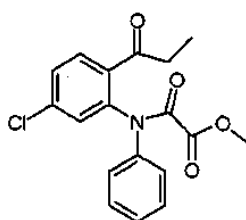


Una solución de 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona bis(carbamato de *tert*-butilo) (26 mg, 50,1 µmol) en cloruro de metileno (167 µl) a 25 °C se trató con TFA (83,6 µl). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío, se trituroó con éter dietílico y a continuación se secó a alto vacío para dar sal de trifluoroacetato de 3-aminometil-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona. El producto se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.

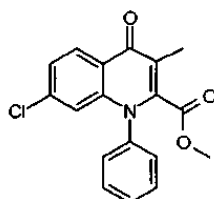
Preparación de sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (compuesto intermedio C)



Etapas 1: Preparación de éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico

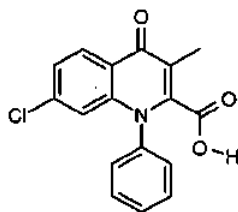


A una solución de 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (13,0 g, 50,2 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió clorooxoacetato de metilo (42,86 g, 350,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110 °C durante 16 h. La conclusión de la reacción se controló por TLC sobre sílice (fase móvil; hexano: acetato de etilo = 1: 1; R_f = 0,5). La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 15,2 g (87,6 % de rendimiento en bruto) de éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Etapas 2: Preparación de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



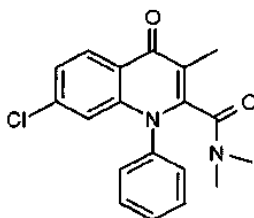
A una suspensión agitada de éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico (15,0 g, 43,5 mmol) en metanol (200 ml) se añadió carbonato potásico (35,0 g, 253 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La conclusión de la reacción se controló por TLC sobre sílice (fase móvil; hexano: acetato de etilo = 7: 3; R_f = 0,6). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se recogió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por lavado con una mezcla de hexano-éter para proporcionar éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (10,5 g, 73,4 % de rendimiento). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,28 - 7,78 (m, 6H) 6,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H) 3,49 (s, 3H) 1,97 (s, 3H); EM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 328,0, obs. 327,9.

Etapas 3: Preparación de ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



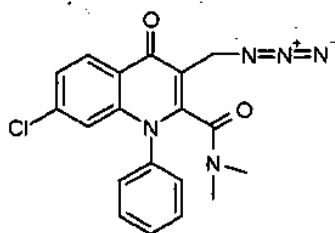
En un tubo cerrado herméticamente, se añadieron éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (3,84 g, 11,7 mmol) e hidróxido sódico 1 N (70 ml, 70 mmol) a dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 N (1 x 400 ml) y solución salina saturada (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se trituró con éter dietílico (1 x 100 ml) para dar ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (3,40 g, 92,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 314, obs. 314.

Etapas 4: Preparación de dimetilamida del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



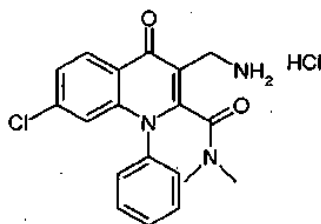
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,5 g, 1,60 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP, 1,11 g, 2,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,11 ml, 6,37 mmol) a DMF anhidra (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió dimetilamina (2 M en THF, 1,6 ml, 3,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano-acetato de etilo 3:2 para proporcionar dimetilamida del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (600 mg, >100 % de rendimiento). EM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 341, obs. 341.

Etapas 5: Preparación de dimetilamida del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



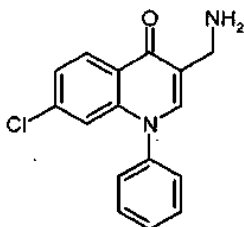
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron dimetilamida del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,54 g, 1,58 mmol), N-bromosuccinimida (0,367 g, 2,06 mmol) y AIBN (78 mg, 0,475 mmol) a dicloroetano (6,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el producto bruto (que contenía dimetilamida del ácido 3-bromometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico) se disolvió de nuevo en DMF (6,0 ml). A la mezcla de reacción se añadió azida sódica (0,515 g, 7,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó, se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 40 % de acetato de etilo-hexano para proporcionar dimetilamida del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (260 mg, 43 % de rendimiento).

Etapas 6: Preparación de sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

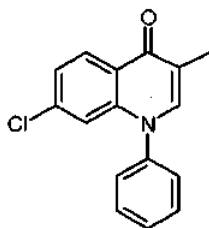


En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron dimetilamida del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,40 g, 1,05 mmol), óxido de platino (IV) (0,05 g, 0,204 mmol) y HCl 4 N (0,1 ml) a CH₂Cl₂/acetato de etilo 1:1 (10 ml). La reacción se cargó con 1 atm de H₂ usando un globo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para proporcionar sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (0,303 g, 74 % de rendimiento). El intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calc. para C₁₉H₁₈ClN₃O₂ [(M+H)⁺] 356, obs. 356.

Preparación de 3-aminometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio D)



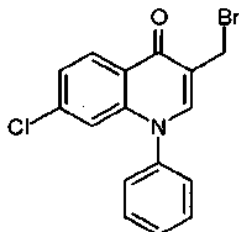
Etapas 1: Preparación de 7-cloro-3-metil-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



A una mezcla de THF (60 ml) y DMF (7,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (6,5 ml, 76,8 mmol) tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. El THF se retiró por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y en atmósfera de nitrógeno. El residuo gomoso se diluyó posteriormente con DMF (100 ml). Se añadió una solución de 1-(4-cloro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (5,0 g, 19,30 mmol) en DMF (50 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 115 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con agua (750 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (500 ml), se secaron, y se concentraron a presión reducida para producir 7-cloro-3-metil-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (4,25 g, 81,6 %) en forma de un sólido de

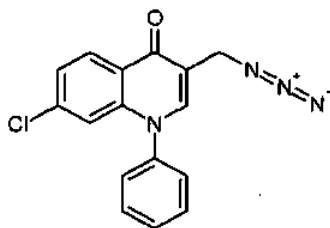
color blanquecino. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,52-7,80 (m, 5H) 7,40 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 2,01 (s, 3H). EM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 270,0, obs. 269,8.

Etapla 2: Preparación de 3-bromometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



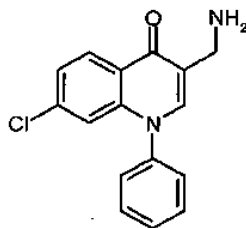
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron 7-cloro-3-metil-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (0,142 g, 0,526 mmol), NBS (103 mg, 0,579 mol) y AIBN (13,0 mg, 0,079 mmol) con tetracloruro del carbono (3,5 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y a continuación se enfrió a 0 °C. La mezcla se filtró para retirar la succinimida y el filtrado se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: Preparación de 3-azidometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



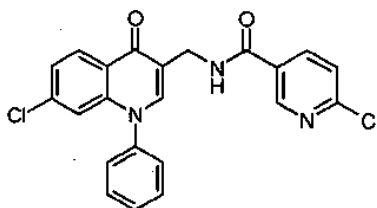
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinaron 3-bromometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona en bruto (0,184 g, 0,528 mmol) y azida sódica (34,3 mg, 0,528 mmol) con DMF (3,5 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la suspensión de color blanco resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y a continuación se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 15 % - 45 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3-azidometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (75 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 4: Preparación de 3-aminometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



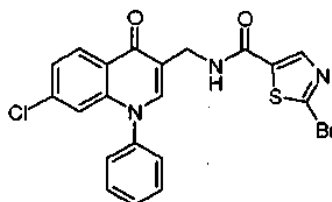
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 3-azidometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (2,00 g, 6,44 mmol), acetato de etilo (120 ml) seguido de óxido de platino (IV) (152 mg, 0,671 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se rellenó de nuevo con gas hidrógeno usando un aparato de hidrogenación atmosférica. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de gas hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 5 h. TLC (40 % de acetato de etilo-hexanos) y LCMS indicaron la ausencia de material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite en atmósfera de N_2 , y a continuación de la fase de Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron para dar 3-aminometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (1,77 g, 96,6 % de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color beige claro/grisáceo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 6-Cloro-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida (compuesto intermedio E)



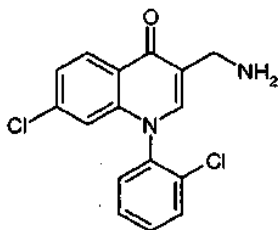
5 A una solución agitada de ácido 6-cloronicotínico (183 mg, 1,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (409 mg, 552 μ l, 3,16 mmol) en cloruro de metileno se añadió hexafluorofosfonato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (559 mg, 1,26 mmol). Después de 15 min, se añadió 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (300 mg, 1,05 mmol). Después de 1,5 h, la suspensión se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua seguido de solución de ácido cítrico (5 %) y finalmente solución de carbonato potásico. La fase orgánica se
10 secó, se filtró y se concentró para proporcionar 6-cloro-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida (340 mg, 76 %). El producto se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Preparación de (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico (compuesto intermedio F)

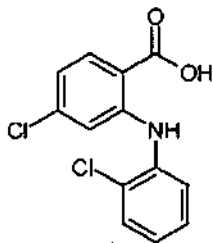


15 A una solución agitada de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (241 mg, 1,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (409 mg, 552 μ l, 3,16 mmol) en cloruro de metileno se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (559 mg, 1,26 mmol). Después de 15 min, se añadió 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (300 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
20 temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua seguido de HCl acuoso 1 N y finalmente solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico (464 mg, 93 %) se obtuvo sin purificación adicional.

25 Preparación de 3-aminometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio G)



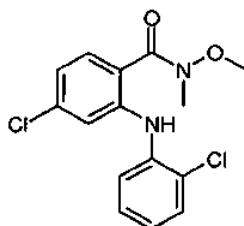
Etapla 1: Preparación de ácido 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-benzoico



30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 2-bromo-4-cloro-benzoico ácido (10 g, 42,5 mmol), 2-cloroanilina (8,49 g, 7,0 ml, 66,6 mmol), carbonato potásico (9,39 g, 68,0 mmol), cobre (0,092 g, 1,44 mmol) y óxido

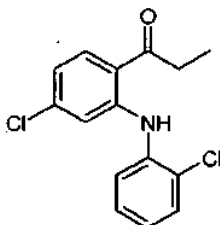
de cobre (I) (0,126 g, 0,88 mmol) con 2-etoxietanol (20 ml). La mezcla se calentó a 130 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron 150 ml de agua. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión se filtró y se aclaró con 2-etoxietanol. El pH del filtrado se ajustó a 7 usando HCl 4 N y el sólido se retiró por filtración. A continuación, el sólido de color verde se secó con aire durante 4 h para dar ácido 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-benzoico (3,5 g, 29 % de rendimiento). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calc. para $C_{13}H_9Cl_2N_3O_2$ [(M-H)⁻] 280,0, obs. 280,0.

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-N-metoxi-N-metil-benzamida



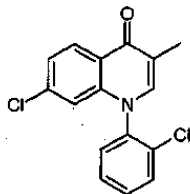
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron ácido 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-benzoico (1,15 g, 4,08 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP, 2,28 g, 4,89 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,80 g, 8,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 ml, 42,9 mmol) a diclorometano (60,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, LCMS indicó una mezcla de material de partida y producto. La reacción se cargó adicionalmente con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU, 1,86 g, 4,89 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-15 % de acetato de etilo-hexanos para dar 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 (s, 1H) 7,39 - 7,58 (m, 2H) 7,20 - 7,37 (m, 2H) 6,92 - 7,17 (m, 3H) 3,52 (s, 3H) 3,24 (s, 3H). EM calc. para $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [(M+H)⁺] 326,0, obs. 324,9, [(M-C₂H₆NO₂)⁺] 265,0, obs. 264,0.

Etapa 3: Preparación de 1-[4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona



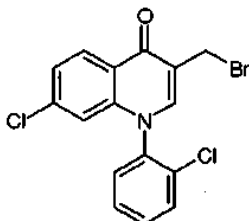
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió 4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (1,0 g, mmol) a THF (60 ml) para dar una solución incolora. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió lentamente gota a gota bromuro de etil magnesio (3,0 M en THF, 3,59 ml, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC y HPLC indicaron la presencia de material de partida. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, TLC aún mostró la presencia de material de partida. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una cantidad adicional de bromuro de etilmagnesio (3,59 ml, 10,8 mmol). La reacción se agitó a 1,5 °C durante 2,5 h. TLC indicó que el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-20 % de diclorometano-hexanos para dar 1-[4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona (584 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 10,67 (s, 1H) 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,58 (ddd, J = 12,8, 8,1, 1,1 Hz, 2H) 7,32 - 7,48 (m, 1H) 7,12 - 7,27 (m, 1H) 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H) 3,10 (c, J = 7,3 Hz, 2H) 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM calc. para $C_{15}H_{13}Cl_2NO$ [(M+H)⁺] 295,0, obs. 294,1.

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona



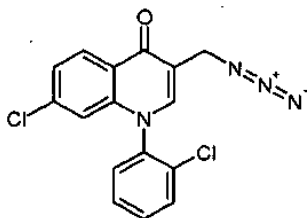
A un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas se añadió DMF (26 ml) que a continuación se enfrió a -4 °C. A la reacción se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,8 g, 1,93 ml, 22,1 mmol) gota a gota. Una vez se completó la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió 1-[4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona (1,3 g, 4,42 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C. Después de 2 h, HPLC mostró una proporción del producto con respecto al MP de 35:65. La reacción se calentó durante una noche a 130 °C. Al día siguiente, HPLC mostró una mezcla de producto con respecto al MP de 1:1. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo. Una vez se fundió el hielo, los sólidos se retiraron por filtración. La recuperación de sólidos fue baja de modo que el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto (-900 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, 0-40 % de acetato de etilo en hexanos). El material de partida de 1-[4-cloro-2-(2-cloro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona (694 mg 53,4 %) se recuperó en forma de un aceite de color amarillo. El producto deseado 7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona (200 mg, 14,9 %) de 7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona se obtuvo en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,97 (d, J = 0,6 Hz, 1H) 7,82 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H) 7,76 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H) 7,56 - 7,73 (m, 2H) 7,40 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 1,98 (s, 3H). EM calc. para C₁₆H₁₁Cl₂NO [(M+H)⁺] 305,0, obs. 304,0.

Etapla 5: Preparación de 3-bromometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona



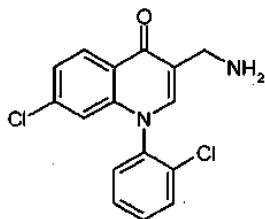
A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona (324 mg, 1,07 mmol), N-bromosuccinimida (219 mg, 1,23 mmol), AIBN (33,0 mg, 201 μmol) y tetracloruro de carbono (9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se colocó en un baño de hielo. El disolvente se decantó y el residuo se aclaró a continuación con una cantidad muy pequeña de diclorometano. El sobrenadante se concentró y la 3-bromometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 6: Preparación de 3-azidometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona



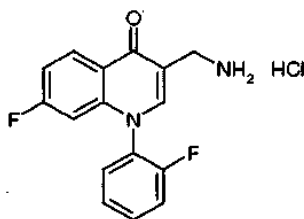
A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía la 3-bromometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona en bruto (410 mg, 1,07 mmol) se añadieron azida sódica (83,5 mg, 1,28 mmol) y DMF (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución salina saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, 0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para producir 3-azidometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (215 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 - 8,36 (m, 2H) 7,83 (ddd, J = 9,8, 7,9, 1,7 Hz, 2H) 7,68 (ddd, J = 9,8, 7,8, 1,6 Hz, 2H) 7,48 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 4,09 - 4,44 (m, 2H). EM calc. para C₁₆H₁₀Cl₂N₄O [(M+H)⁺] 346,0, obs. 345,0.

Etapa 7: Preparación de 3-aminometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona

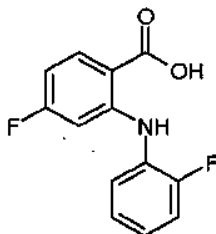


A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 3-azidometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (215 mg, 0,623 mmol), y acetato de etilo (20 ml) seguido de óxido de platino (IV) (18,0 mg, 0,079 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se relleno de nuevo con gas hidrógeno a través de un globo. Casi inmediatamente, el color rojizo del PtO₂ se volvió negro. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para dar la 3-aminometil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona en bruto (152 mg, 76,4 %, 81 % de pureza por HPLC). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,80 - 7,92 (m, 2H) 7,59 - 7,79 (m, 3H) 7,41 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 3,58 (s, 2H) 1,69 (s a, 2H). EM calc. para C₁₆H₁₂Cl₂N₂O [(M+H)⁺] 320,0, obs. 318,9, [(M-NH₂)⁺] 303,0, obs. 301,9.

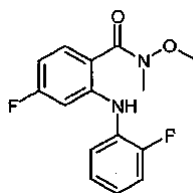
Preparación de sal de clorhidrato de 3-aminometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio H)



Etapa 1: Preparación de ácido 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzoico



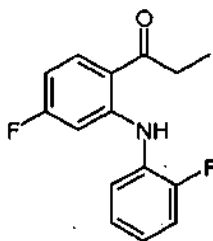
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (12,78 g, 58,4 mmol), 2-fluoroanilina (7,33 ml, 75,9 mmol), carbonato potásico (9,68 g, 70,0 mmol), cobre (0,371 g, 5,84 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,556 g, 2,92 mmol) a 2-etoxietanol (50 ml). La mezcla se calentó a 135 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se añadieron 100 ml de agua. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con 2-etoxietanol. El pH del filtrado se ajustó a 2 usando HCl 4 N y el sólido se retiró por filtración. El sólido se secó a continuación a alto vacío para dar ácido 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzoico (16,5 g, > 100 % de rendimiento).

Etapa 2: Preparación de 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron ácido 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-benzoico (6,0 g, 24,1 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzo-triazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU) (18,5 g, 48 mmol) y trietilamina

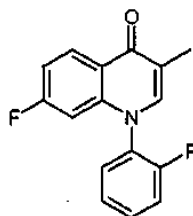
(20 ml, 144 mmol) a DMF (80,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y a continuación se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,7 g, 48 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 150 ml), agua (2 x 200 ml) y solución salina saturada (1 x 200 ml). La fase orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 30 % de acetato de etilo-hexanos para dar 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (6,0 g, 85,3 %).

Etapa 3: Preparación de 1-[4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona



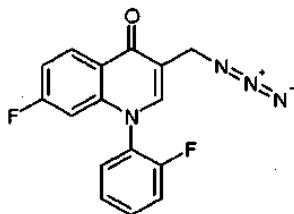
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió 4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (6,0 g, 20,5 mmol) a THF (60 ml) para dar una solución incolora. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió lentamente bromuro de etil magnesio (3,0 M en THF, 27,4 ml, 82,2 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 150 ml), agua (2 x 150 ml) y solución salina saturada (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 20 % de acetato de etilo-hexanos para dar 1-[4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona (3,0 g, 56 %).

Etapa 4: Preparación de 7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió 1-[4-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-fenil]-propan-1-ona (3,05 g, 11,7 mmol) a DMF (4,3 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (8,18 ml, 96,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. La mezcla se calentó a continuación hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el producto en bruto se redisolvió en tolueno (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 24 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y se trituró en metanol para proporcionar 7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona (1,20 g, 37,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

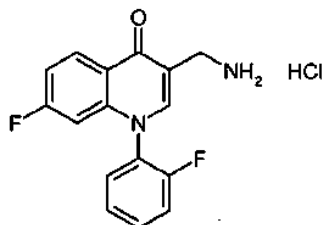
Etapa 5: Preparación de 3-azidometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron 7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1H-quinolin-4-ona (1,20 g, 4,42 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,787 g, 4,42 mmol) y V65 [2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo)] (0,33 g, 1,33 mmol) con tetracloruro del carbono (35,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró hasta sequedad y el producto en bruto (que contenía 3-bromometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona) se redisolvió en DMF (10,0 ml). A esta mezcla de reacción se añadió azida sódica (1,44 g,

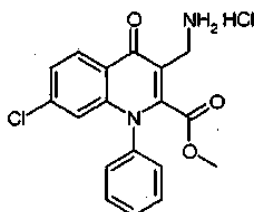
22,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 40 % de acetato de etilo-hexanos para proporcionar 3-azidometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (740 mg, 53,6 %).

- 5 Etapa 6: Preparación de sal de clorhidrato de 3-aminometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona

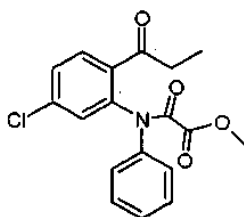


- 10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron 3-azidometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (0,290 g, 0,929 mmol) óxido de platino (IV) (0,040 g, 0,176 mmol) y HCl 4 N (2 ml) en dicloroetano-acetato de etilo 1:1 (15 ml). La reacción se cargó con 1 atm de H₂ usando un globo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar sal de clorhidrato de 3-aminometil-7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (200 mg, 67 % de rendimiento). El producto en bruto se usó en las
- 15 etapas posteriores sin purificación adicional.

Preparación de 3-aminometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio I)

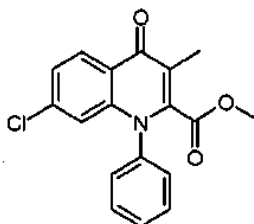


- 20 Etapa 1: Preparación de éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico



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

- 30 Etapa 2: Preparación de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

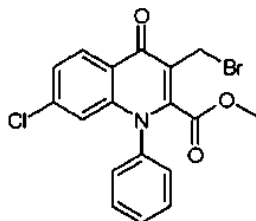


- 35 Una suspensión agitada de éster de metilo del ácido *N*-(5-cloro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico (15,0 g, 43,5 mmol) en metanol (200 ml) se trató con carbonato potásico (35,0 g, 253 mmol) a 25 °C. A continuación, la

mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 25 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado y a continuación se lavaron con metanol (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío.

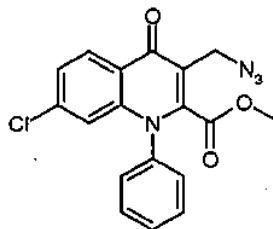
Los sólidos resultantes se trituraron con hexanos y éter dietílico para proporcionar éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (10,5 g, 73,4 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,28 - 7,78 (m, 6H) 6,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H) 3,49 (s, 3H) 1,97 (s, 3H). EM calc. para C₁₈H₁₄ClNO₃ [(M+H)⁺] 328,0 encontrado 327,9.

Etapa 3: Preparación de éster de metilo del ácido 3-bromometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



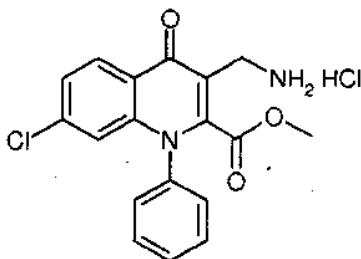
Una solución de éster de metilo del ácido 7-cloro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,6 g, 4,88 mmol), N-bromosuccinimida (869 mg, 4,88 mmol) y peróxido de benzoílo (118 mg, 0,488 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 25 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar éster de metilo del ácido 3-bromometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,7 g, 85,6 %) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 3-(bromometil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (2,7 g, 6,64 mmol) y azida sódica (1,25 g, 19,2 mmol) con DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró y se tituló en acetato de etilo. El producto éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (2,3 g, 94 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

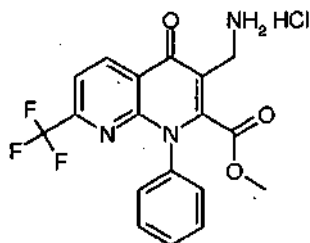
Etapa 5: Preparación de clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



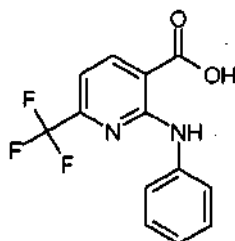
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-1-carboxílico (2,00 g, 5,42 mmol), óxido de platino (IV) (0,200 g, 0,881 mmol) y HCl acuoso 4,0 N con diclorometano/acetato de etilo 1:1 (30 ml). El matraz de reacción se cargó con 1 atmósfera de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración, y el lecho del filtro se lavó con

metanol. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar de clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (1,70 g, 82,5 %).

Sal de clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (compuesto intermedio J)

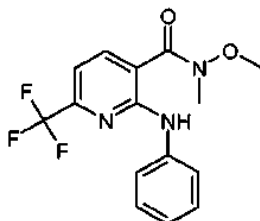


Etapla 1: Ácido 2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotínico



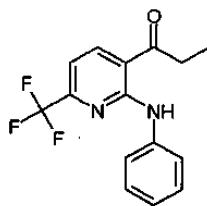
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinó ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)-nicotínico (5 g, 22,2 mmol) con THF (20 ml) para dar una solución de color rojo oscuro. La solución de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió hexametildisilazano de litio (LiHMDS, 1,0 M en THF) (66,5 ml, 66,5 mmol) y se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de anilina (19,6 g, 19,2 ml, 210 mmol) en THF (20 ml) a la reacción y se dejó que la reacción se calentara gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 150 ml), H₂O (1 x 50 ml), y solución salina saturada (1 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El compuesto se trituró en éter para dar ácido 2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotínico (6,19 g, 98,9 %) en forma de un sólido de color pardo claro. El material no se purificó adicionalmente.

Etapla 2: N-Metoxi-N-metil-2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotinamida



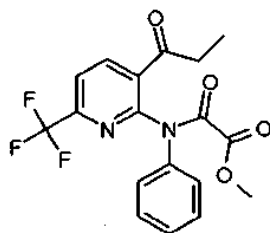
En un matraz en forma de pera de 1 l, se combinó ácido 2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotínico (6,2 g, 22,0 mmol) con DMF (120 ml) para dar una solución de color pardo oscuro. Se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,79 g, 28,6 mmol) y HBTU (13,3 g, 35,2 mmol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,88 g, 12 ml, 68,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (400 ml), se lavó con NH₄Cl saturado (1 x 300 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 300 ml), y solución salina saturada (1 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 20,5 g de producto bruto en forma de un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 250 g, 10 % a 35 % de acetato de etilo-hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron, se trataron con éter y se concentraron de nuevo para dar N-metoxi-N-metil-2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotinamida (6,86 g, 96 %) en forma de un aceite de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo durante una noche a temperatura ambiente. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,85 (s, 1H) 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2H) 7,14 - 7,48 (m, 3H) 6,78 - 7,14 (m, 1H) 3,55 (s, 3H) 3,31 (s, 3H). EM calc. para C₁₅H₁₄F₃N₃O₂ [(M+H)⁺] 326,0, obs. 326,0.

Etapla 3: 1-(2-Fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ona



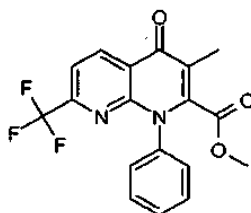
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinó N-metoxi-N-metil-2-fenilamino-6-trifluorometil-nicotinamida (1,73 g, 5,32 mmol) con THF (20 ml) para dar una solución de color pardo y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF) (16 ml, 16,0 mmol) a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2,5 h y 1 h a temperatura ambiente. Se introdujo una cantidad adicional de bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF) (6 ml, 6,00 mmol) durante 3 min y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 1,56 g de producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 150 g, 15 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ona (1,35 g, 86,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 11,13 (s, 7H) 8,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H) 7,20 - 7,54 (m, 3H) 6,81 - 7,19 (m, 1H) 3,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H) 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM calc. para C₁₅H₁₃F₃N₂O [(M+H)⁺] 295,0, obs. 295,0.

Etapla 4: Éster de metilo del ácido N-fenil-N-(3-propionil-6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxalámico



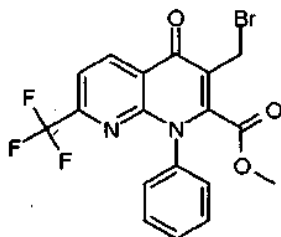
En un matraz en forma de pera de 250 ml, se combinó 1-(2-fenilamino-6-trifluorometil-piridin-3-il)-propan-1-ona (1,35 g, 4,59 mmol) con tolueno (40 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió cloruro de metil oxalilo (3,99 g, 3 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió, se concentró al vacío para dar 1,86 g (107 % de rendimiento en bruto) de éster de metilo del ácido N-fenil-N-(3-propionil-6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxalámico en bruto en forma de un sólido de color amarillo oscuro. El material no se purificó adicionalmente.

Etapla 5: Éster de metilo del ácido 3-metil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



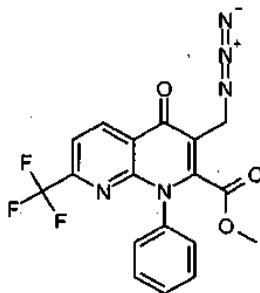
En un matraz en forma de pera de 250 ml, se combinó éster de metilo del ácido N-fenil-N-(3-propionil-6-trifluorometil-piridin-2-il)-oxalámico (1,74 g, 4,58 mmol) con metanol (25 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió carbonato potásico (3,8 g, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H₂O (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para dar 1,7 g de producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, 20 % a 50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar éster de metilo del ácido 3-metil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (0,89 g, 3,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,32 - 7,70 (m, 5H) 3,51 (s, 3H) 2,01 (s, 3H). EM calc. para C₁₈H₁₃F₃N₂O₃ [(M+H)⁺] 363,0, obs. 363,0.

Etapla 6: Éster de metilo del ácido 3-bromometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



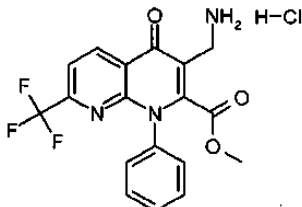
En un matraz en forma de pera de 50 ml, se combinaron éster de metilo del ácido 3-metil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (0,45 g, 1,24 mmol), NBS (221 mg, 1,24 mmol) y peróxido de benzoílo (60,2 mg, 0,248 mmol) con tetracloruro del carbono (12 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml), y solución salina saturada (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar éster de metilo del ácido 3-bromometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico en bruto (536,6 mg, 97,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material no se purificó adicionalmente. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,44 - 7,62 (m, 5H) 4,53 (s, 2H) 3,55 (s, 3H). EM calc. para C₁₈H₁₂BrF₃N₂O₃ [(M+H)⁺] 442,0, obs. 443,0.

Etapla 7: Éster de metilo del ácido 3-azidometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



En un matraz en forma de pera de 25 ml, se combinaron éster de metilo del ácido 3-bromometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (150,6 mg, 0,341 mmol) y azida sódica (66,6 mg, 1,02 mmol) con DMF (2 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (2 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para dar éster de metilo del ácido 3-azidometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (134,7 mg, 97,8 %) en forma de un aceite de color amarillo que contenía DMF como impureza. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,78 - 8,27 (m, 1H) 7,26 - 7,76 (m, 5H) 4,30 (s, 2H) 3,52 (s, 2H). EM calc. para C₁₈H₁₂F₃N₅O₃ [(M+H)⁺] 404,0, obs. 404,0, [(M+H-N₂)⁺] 376,0, obs. 376,0.

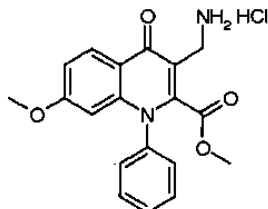
Etapla 8: Clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



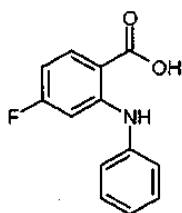
En un matraz en forma de pera de 100 ml, se combinaron éster de metilo del ácido 3-azidometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (490 mg, 1,21 mmol), óxido de platino (IV) (100 mg, 0,440 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,4 g, 2 ml) con acetato de etilo (12 ml) para dar una suspensión de color pardo que se hidrogenó a presión atmosférica a 25 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (200 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró a través de un pequeño lecho de Celite, y se concentró al vacío para dar clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico (0,54 g, 107 % de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color pardo claro. El material se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 8,21 (s a, 2H)

8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 6,80 - 7,72 (m, 4H) 3,88 (s, 2H) 3,54 (s, 3H). EM calc. para $C_{18}H_{14}F_3N_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 378,0, obs. 378,0, $[(M+H-NH_3)^+]$ 361,0, obs. 361,0, $[(M+H-NH_3+CH_3CN)^+]$ 402,0, obs. 402,0.

Preparación de sal de clorhidrato de 3-aminometil-7-metoxi-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio K)

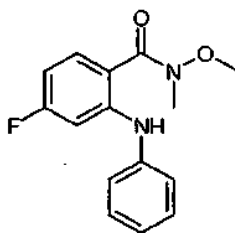


Etapas 1: Preparación de ácido 4-fluoro-2-fenilamino-benzoico



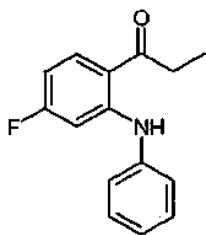
Una mezcla de ácido 4-fluoro-2-bromo-benzoico (25 g, 114 mmol), anilina (12,5 ml, 137 mmol), carbonato potásico (17,4 g, 126 mmol), polvo de cobre (725 mg, 11,4 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,09 g, 5,71 mmol) en 2-etoxietanol (70 ml) se agitó a 138 °C durante 70 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió agua (60 ml). La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se ajustó a pH < 2, y a continuación se añadió una cantidad adicional de 200 ml de agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se recogieron en una solución al 5 % de carbonato sódico, y a continuación se filtraron. El producto se secó al vacío durante una noche a 85 °C.

Etapas 2: Preparación de 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida



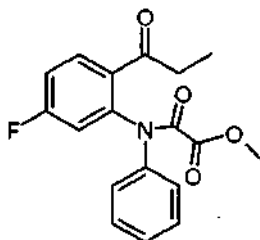
A una solución de ácido 4-fluoro-2-fenilamino-benzoico (10 g, 43,2 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU) (32,8 g, 86,5 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (5,3 g, 86,5 mmol) y trietilamina (26,0 g, 36,2 ml, 259 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexanos en rampa hasta 30 % de acetato de etilo en hexanos). La purificación adicional se consiguió por recristalización en 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo. El producto 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (9,35 g, 79 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 3: Preparación de 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona



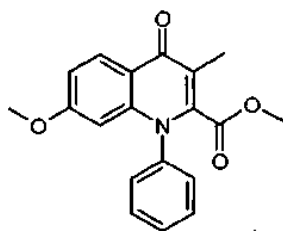
A una solución de 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilamino-benzamida (9,35 g, 34,1 mmol) en THF (170 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en THF) (136 ml, 136 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Tras este tiempo, solo se había consumido un 50 % del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C. Para forzar la conclusión de la reacción, se añadió lentamente una solución 3 M de bromuro de etil-magnesio en éter dietílico (50 ml, 150 mmol) a la mezcla de reacción fría. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexanos en rampa hasta 6 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona.

Etapas 4: Preparación de éster de metilo del ácido *N*-(5-fluoro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico



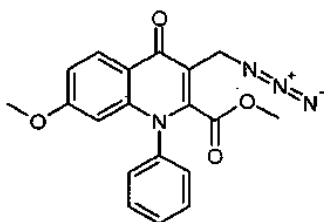
A una solución de 1-(4-fluoro-2-fenilamino-fenil)-propan-1-ona (6,0 g, 24,7 mmol) en tolueno (75 ml) se añadió cloroacetato de metilo (14,2 ml, 148 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar éster de metilo del ácido *N*-(5-fluoro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 5: Preparación de éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



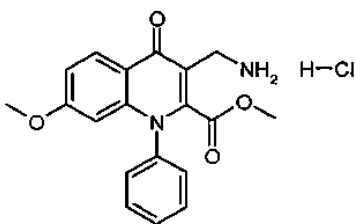
Una mezcla de éster de metilo del ácido *N*-(5-fluoro-2-propionil-fenil)-*N*-fenil-oxalámico (8 g, 24,3 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 146 mmol) en metanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El producto en bruto se recristalizó en metanol para proporcionar una mezcla de éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico y éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico en forma de aproximadamente 5 g de un sólido de color blanco.

Etapas 6: Preparación de éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



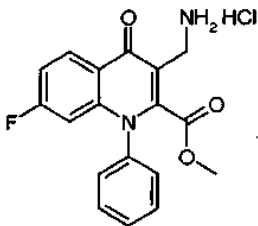
5

10

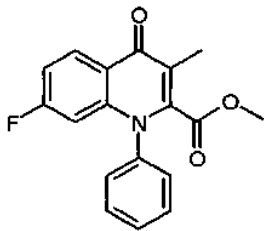


15

20

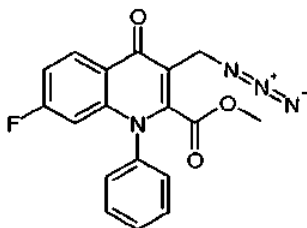


Etapa 1: Preparación de éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



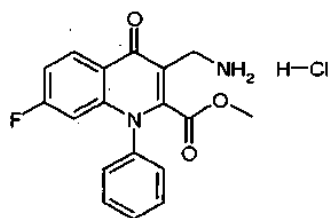
25

30



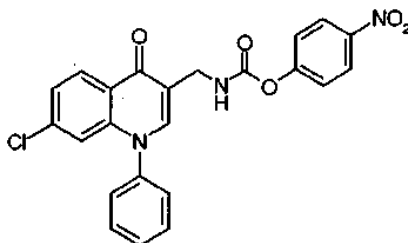
La mezcla obtenida en la etapa 1 anterior (éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico y éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico), *N*-bromosuccinimida (3,6 g, 20 mmol) y V65 (2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo)) (118 mg, 488 μ mol) en diclorometano (75 ml) se calentaron a 45 °C durante una noche. Tras este tiempo, la reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió en 100 ml de DMF y se añadió azida sódica (4 g, 60 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. El producto en bruto se purificó usando una columna de gel de sílice de 200 g (100 % de hexanos en rampa hasta 50 % de acetato de etilo en hexanos). Se aislaron dos productos: éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (290 mg) y éster de metilo del ácido 3-azidometil-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (570 mg).

Etapla 3: Preparación de sal de clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



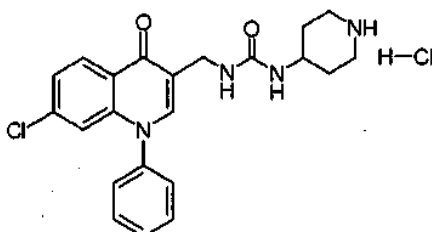
Una mezcla de 3-azidometil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-1-carboxílico éster de metilo del ácido (290 mg, 823 μ mol), óxido de platino (IV) (40 mg, 0,176 mmol) y HCl 4,0 M en dioxano (2 ml) se combinó con diclorometano/acetato de etilo 1:1 (15 ml). El matraz de reacción se cargó con 1 atmósfera de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, aún quedaba material de partida. El matraz de reacción se cargó con una porción adicional de óxido de platino (IV). Después de agitación adicional a temperatura ambiente en 1 atmósfera de H₂, el catalizador se retiró cuidadosamente por filtración, y el lecho del filtro se lavó con metanol. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (200 mg, 75 %).

Preparación de éster de 4-nitro-fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico (compuesto intermedio M)

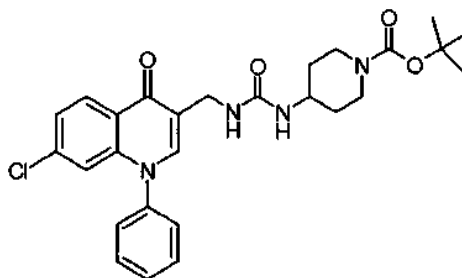


En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (1 g, 3,51 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (708 mg, 3,51 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,36 g, 1,84 ml, 10,5 mmol) con CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar éster de 4-nitro-fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico (1,6 g, 100 %).

Preparación de sal de clorhidrato de 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-3-piperidin-4-il-urea (compuesto intermedio N)

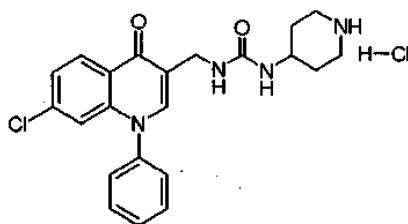


Etapa 1: Preparación de éster de *terc*-butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinaron (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamato de 4-nitrofenilo (compuesto intermedio M) (1,6 g, 3,56 mmol), 4-boc-aminopiperidina (712 mg, 3,56 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,38 g, 1,86 ml, 10,7 mmol) con cloruro de metileno (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar éster de *terc*-butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico (1,7 g, 94 %).

Etapa 2: Preparación de sal de clorhidrato de 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-3-piperidin-4-il-urea

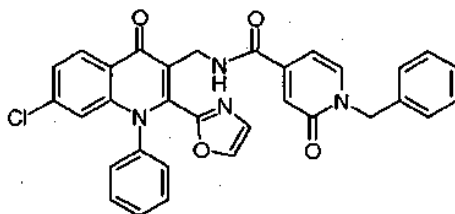


En un matraz de 250 ml, se combinaron 4-(3-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)ureido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 3,13 mmol) y gas HCl con dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, CL/EM mostró que la reacción se había completado. El producto sal de clorhidrato de 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-3-piperidin-4-il-urea (1,4 g, 100 %) se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.

PARTE II: PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Ejemplo I-1

(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (32,6 mg, 0,142 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (66,3 mg, 0,142 mmol) y *N,N*-diisopropiletil-amina (73,5 mg, 0,099 ml, 0,569 mmol) con DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió 3-aminometil-7-cloro-2-oxazol-2-il-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio A) (0,050 g, 0,142 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

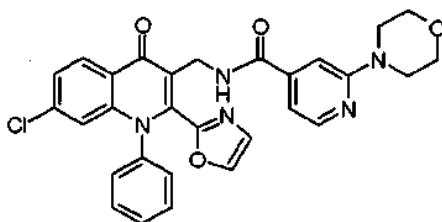
durante 3 h. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (40 % de acetato de etilo/hexano en rampa hasta 100 % de acetato de etilo/hexanos). EM calc. para $C_{32}H_{24}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 563,1, obs. 563,3.

Ejemplos I-2 a I-5

Los siguientes ejemplos I-2 a I-5 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-1, partiendo del compuesto intermedio A, un ácido carboxílico disponible en el mercado adecuado, y un reactivo de acoplamiento de amida disponible en el mercado (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

Ejemplo I-2

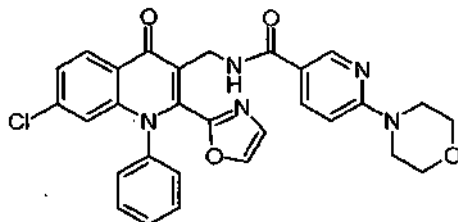
N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida partiendo del compuesto intermedio A y ácido 2-morfolinoisonicotínico. EM calc. para $C_{29}H_{25}ClN_5O_4$ $[(M+H)^+]$ 542,2, obs. 542,2.

Ejemplo I-3

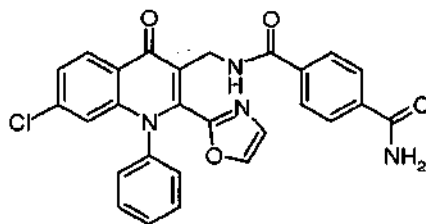
N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio A y ácido 6-morfolinonicotínico. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,47 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,12 (t, J = 4,50 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 9,03, 2,51 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 4 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 6,79 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 4,52 Hz, 2 H) 3,63 - 3,71 (m, 4 H) 3,48 - 3,55 (m, 4 H). EM calc. para $C_{29}H_{24}ClN_5O_4$ $[(M+H)^+]$ 542,2, obs. 542,0.

Ejemplo I-4

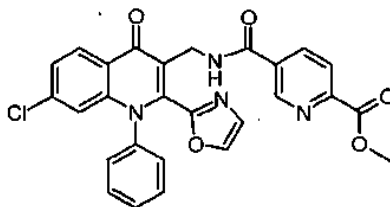
N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida



Se preparó *N*-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida partiendo del compuesto intermedio A y ácido 4-(aminocarbonil)benzoico. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 (t, J = 4,50 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 2 H) 7,73 - 7,78 (m, 2 H) 7,37 - 7,54 (m, 7 H) 7,16 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 4,25 (d, J = 4,30 Hz, 2 H). EM calc. para $C_{27}H_{19}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 499,1, obs. 499.

Ejemplo I-5

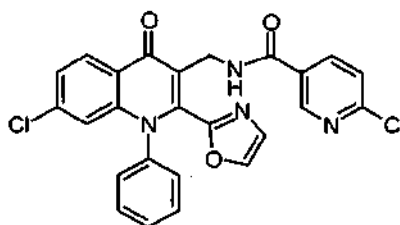
Éster de metilo del ácido 5-[(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridina-2-carboxílico



- 5 Se preparó éster de metilo del ácido 5-[(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio A y ácido 6-(metoxycarbonil)nicotínico. EM calc. para $C_{27}H_{20}ClN_4O_5$ $[(M+H)^+]$ 515,1, obs. 515,0.

10 Ejemplo I-6

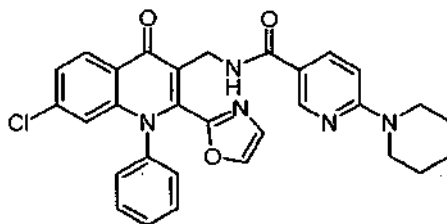
6-Cloro-N-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida



- 15 Un matraz de fondo redondo de 5 ml se cargó con 6-cloronicotinamida (14 mg, 0,091 mmol), hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 5,0 mg, 0,013 mmol) y DMF (1 ml) para dar una suspensión de color ligeramente blanco. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 15 min. Durante este tiempo, la mezcla de reacción se volvió más turbia y difícil de agitar. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de 3-(bromometil)-7-cloro-2-(oxazol-2-il)-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (38 mg, 0,091 mmol) en DMF (1 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. CL/EM en ese momento sugirió la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de agua lentamente. La mezcla de reacción inactivada se repartió a continuación entre 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y a continuación se concentró sobre gel de sílice. El producto en bruto soportado sobre gel de sílice se cargó sobre una columna de gel de sílice de 40 g. La cromatografía ultrarrápida (75 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 100 % de acetato de etilo) se usó para purificar parcialmente el producto deseado 6-cloro-N-(7-cloro-2-(oxazol-2-il)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)nicotinamida del producto secundario 6-cloro-N,N-bis((7-cloro-2-(oxazol-2-il)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)nicotinamida. Las fracciones homogéneas se concentraron para proporcionar 6-cloro-N-(7-cloro-2-(oxazol-2-il)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)nicotinamida en forma de 1 mg (2 % de rendimiento) de un sólido de color blanco. RMN 1H (cloroformo- d) δ ppm 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H) 7,68 (s a, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2H) 7,13 (s, 1H) 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2 H). EM calc. para $C_{25}H_{16}Cl_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 490,1, obs. 490,9.

35 Ejemplo I-7

(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

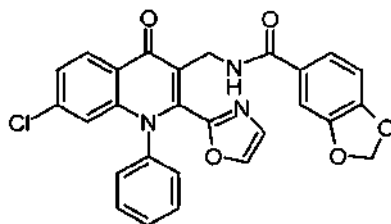


40

En un matraz de 20 ml, se combinaron 6-cloro-*N*-(7-cloro-2-(oxazol-2-il)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)nicotinamida (Ejemplo 1-6) (6 mg, 0,012 mmol) y piperidina (10,4 mg, 0,122 mmol) con NMP (0,500 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo, CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó usando HPLC en fase inversa preparatoria. El producto (7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (d, J = 2,30 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 7,96 (d, J = 0,80 Hz, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 4 H) 7,38 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,15 (d, J = 0,80 Hz, 1 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 4,21 (d, J = 4,69 Hz, 2 H) 3,54 - 3,61 (m, 4 H) 1,45 - 1,63 (m, 6 H). EM calc. para C₃₀H₂₆ClN₅O₃ [(M+H)⁺] 540,2, obs. 540,1.

Ejemplo I-8

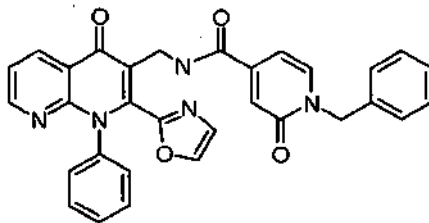
(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico



En un vial de 20 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-2-(oxazol-2-il)-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,057 mmol), cloruro de benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonilo (12 mg, 0,065 mmol) y *N,N*-(dimetilamino)piridina (DMAP) (1,0 mg, 0,085 mmol) con cloruro de metileno (1,5 ml) para dar una solución de color pardo. Se añadió *N,N*-diisopropiletil-amina (37 mg, 0,050 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, CL/EM indicó la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de cloruro de metileno, y a continuación la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y a continuación se concentró sobre gel de sílice. El producto en bruto soportado sobre gel de sílice se cargó sobre una columna SiliCycle de 25 g. La cromatografía ultrarrápida (50 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 75 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó (7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,36 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 4 H) 7,30 (dd, J = 8,67, 1,88 Hz, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 6 H) 7,05 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 8,10 Hz, 1 H) 5,91 (s, 2 H) 4,37 (s, 2 H). EM calc. para C₂₇H₁₈ClN₃O₃ [(M+H)⁺] 499,9, obs. 500,0.

EJEMPLO I-9

(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



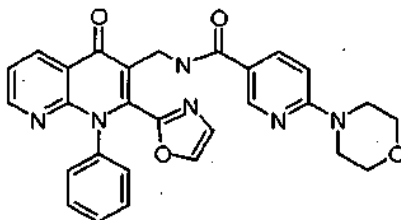
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (21 mg, 0,93 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,0 mg, 0,148 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (20,0 mg, 0,148 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina con cloruro de metileno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió 3-(aminometil)-2-(oxazol-2-il)-1-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (compuesto intermedio B). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Isco, 0 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 70 % de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar (2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico en forma de un polvo de color pardo claro (12 mg). EM calc. para C₃₁H₂₄N₅O₄ [(M+H)⁺] 530,2, obs. 530,3.

Ejemplos I-10 a I-11

Los siguientes ejemplos I-10 a I-11 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-9, partiendo del compuesto intermedio B, un ácido carboxílico disponible en el mercado adecuado, y un reactivo de acoplamiento de amida disponible en el mercado (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

Ejemplo I-10

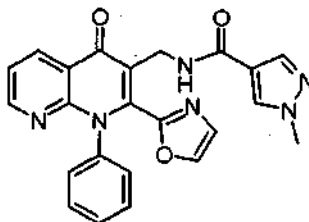
6-Morfolin-4-il-*N*-(2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-nicotinamida



Se preparó 6-morfolin-4-il-*N*-(2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio B y ácido 6-morfolin-4-il-nicotínico. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,65 - 8,67 (m, 2 H) 8,48 (d, J = 2,90 Hz, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 1 H) 7,98 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,70, 2,90 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,20, 4,40 Hz, 1 H) 7,23 - 7,45 (m, 5 H) 7,18 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 4,25 (d, J = 4,20 Hz, 2 H) 3,62 - 3,73 (m, 4 H) 3,47 - 3,57 (m, 4 H).

Ejemplo I-11

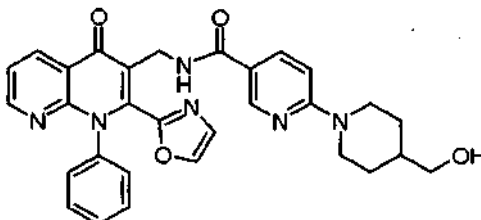
(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se preparó (2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio B y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 427,1, obs. 427,2.

Ejemplo I-12

(2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



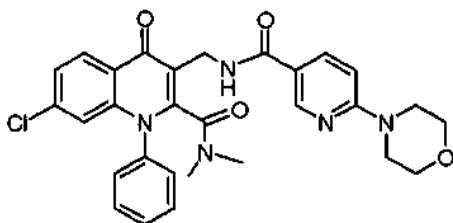
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se combinaron ácido 6-cloronicotínico (18,2 mg, 0,116 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28,7 mg, 0,185 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (15,6 mg, 0,116 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,200 ml, 1,16 mmol) con CH_2Cl_2 (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió 3-(aminometil)-2-(oxazol-2-il)-1-fenil-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (compuesto intermedio B) (50 mg, 0,116 mmol), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó

sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El compuesto intermedio 6-cloro-N-(2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-nicotinamida se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto de la etapa anterior se combinó con piperidin-4-ilmetanol (25 mg, 0,218 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,095 ml, 0,546 mmol) y NMP (5,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Isco, 0 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 100 % de acetato de etilo-hexanos) para dar (2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 537,2, obs. 537,3.

Ejemplo I-13

Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



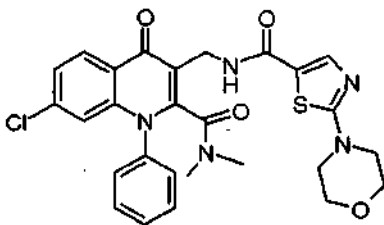
Se combinaron ácido 6-morfolinonicotínico (32,6 mg, 0,142 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (120 mg, 0,374 mmol) y trietilamina (100 mg, 0,137 ml, 0,988 mmol) con DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió 3-(aminometil)-7-cloro-N,N-dimetil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida (compuesto intermedio C) (0,052 g, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 100 % de acetato de etilo). EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 546,2, obs. 546,0.

Ejemplos 1-14 a I-21

Los siguientes ejemplos I-14 a I-21 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-13, partiendo del compuesto intermedio C, un ácido carboxílico disponible en el mercado adecuado, y un reactivo de acoplamiento de amida disponible en el mercado (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio (PyBrOP), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).

Ejemplo I-14

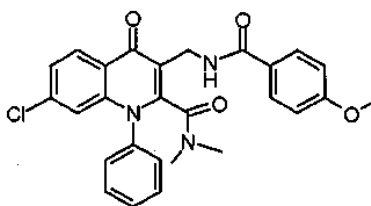
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 552,1, obs. 552,0.

Ejemplo I-15

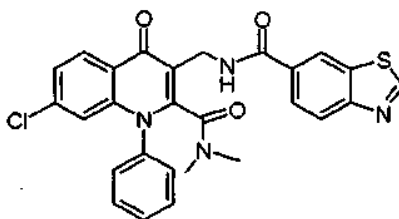
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxi-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 4-metoxibenzoico. EM calc. para $C_{27}H_{24}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 490,2, obs. 490,0.

Ejemplo I-16

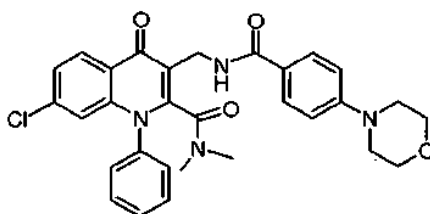
Dimetilamida del ácido 3-[[[(benzotiazol-6-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 3-[[[(benzotiazol-6-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido benzotiazol-6-carboxílico. EM calc. para $C_{27}H_{21}ClN_4O_3S$ $[(M+H)^+]$ 517,1, obs. 516,9.

Ejemplo I-17

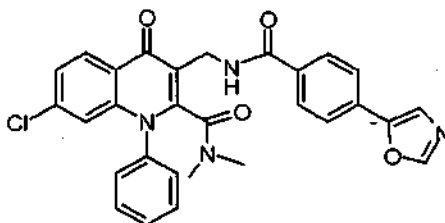
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-morfolin-4-il-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-morfolin-4-il-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 4-morfolin-4-il-benzoico. EM calc. para $C_{30}H_{29}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 545,2, obs. 545,2.

Ejemplo I-18

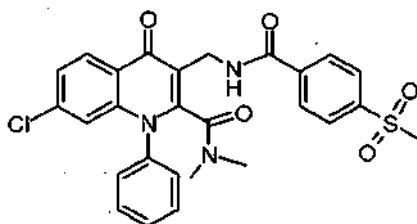
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 4-(oxazol-4-il)benzoico. EM calc. para $C_{29}H_{23}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 527,1, obs. 527,0.

Ejemplo I-19

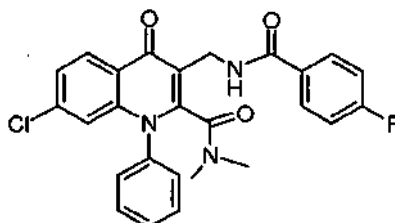
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



5 Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 4-(metilsulfonil)benzoico. EM calc. para $C_{27}H_{24}ClN_3O_5S$ [(M+H)⁺] 538,1, obs. 538,2.

Ejemplo 1-20

10 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

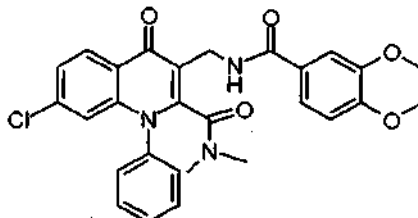


Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 4-fluoro-benzoico. EM calc. para $C_{26}H_{21}ClFN_3O_3$ [(M+H)⁺] 478,1, obs. 477,9.

15

Ejemplo I-21

Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



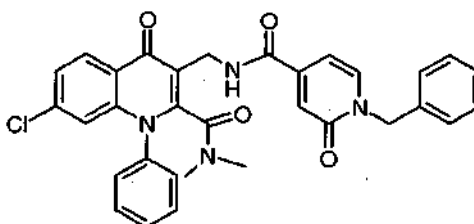
20

Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxino-6-carboxílico. EM calc. para $C_{28}H_{24}ClN_3O_5$ [(M+H)⁺] 518, obs. 518.

25

Ejemplo I-22

Dimetilamida del ácido 3-[(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

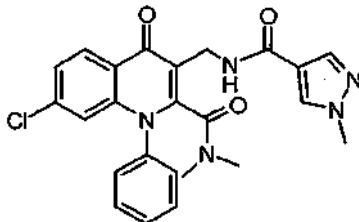


30

Se preparó dimetilamida del ácido 3-[(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio C y ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{32}H_{28}ClN_4O_4$ [(M+H)⁺] 567,2, obs. 567,1.

Ejemplo I-23

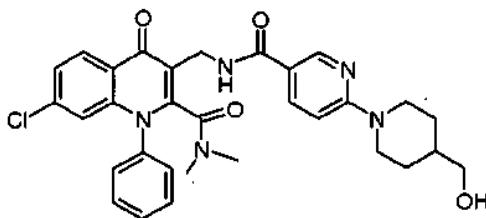
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



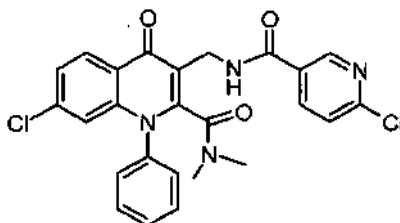
5 Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. EM calc. para $C_{24}H_{23}ClN_5O_3$ $[(M+H)^+]$ 464,1, obs. 464,2.

10 Ejemplo I-24

(7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

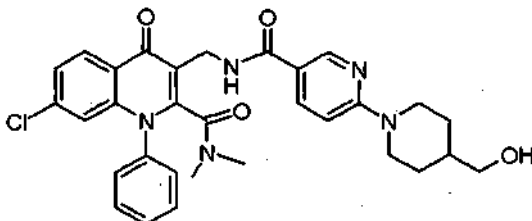


15 Etapa 1: Preparación de dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



20 Una mezcla de 3-(aminometil)-7-cloro-*N,N*-dimetil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida (compuesto intermedio C, 200 mg, 0,562 mmol), cloruro de 6-cloronicotinoilo (109 mg, 0,618 mmol), trietilamina (0,157 ml, 1,13 mmol) y cloruro de metileno (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % de acetato de etilo en hexanos en rampa hasta 70 % de acetato de etilo en hexanos) para dar dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico.

25 Etapa 2: Preparación de (7-cloro-2-dimetil-carbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

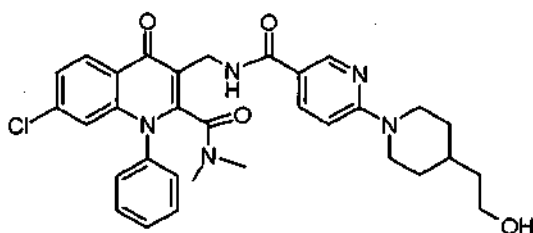


30 Se convino el compuesto intermedio dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (70 mg, 0,141 mmol) con piperidin-4-ilmetanol (40 mg, 0,346 mmol) y NMP (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 2 h. Después de este tiempo, el producto en bruto se sometió a purificación por HPLC en fase inversa preparativa. El producto, (7-cloro-2-dimetil-carbamoil-4-oxo-1-

fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico se obtuvo en forma de 30 mg (37 %) de un sólido de color blanco. EM calc. para $C_{31}H_{32}ClN_5O_4$ [(M+H)⁺] 574,2, obs. 574,3.

5 Ejemplo 1-25

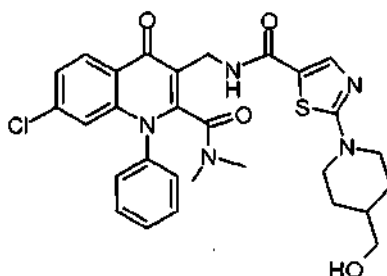
(7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



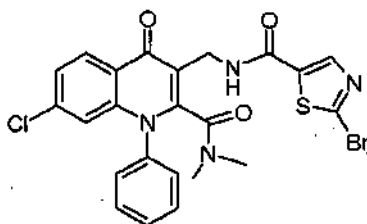
Se preparó (7-cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 3-11, partiendo del compuesto intermedio dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[[[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico y 2-(piperidin-4-il)etanol. EM calc. para $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$ [(M+H)⁺] 588,2, obs. 588,3.

Ejemplo I-26

Dimetilamida del ácido 3-[[[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico

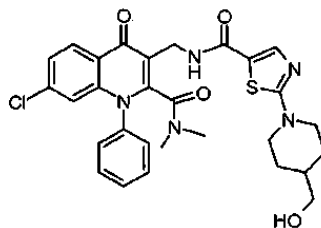


Etapas 1: Preparación de dimetilamida del ácido 3-[[[2-(bromo-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (182 mg, 0,877 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonio (PyBrOP) (352 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (222 mg, 2,19 mmol) con DMF (6 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió el compuesto intermedio C (3-(aminometil)-7-cloro-N,N-dimetil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxamida) (260 mg, 0,731 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

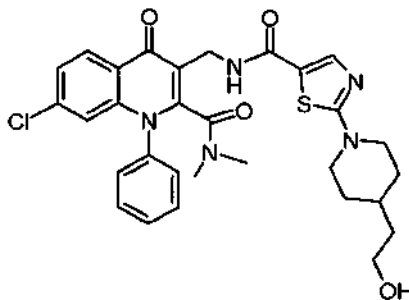
Etapas 2: Preparación de dimetilamida del ácido 3-[[[2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se combinó el compuesto intermedio dimetilamida del ácido 3-(((2-bromo-tiazol-5-carbonyl)-amino)-metil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (70 mg, 0,128 mmol) con piperidin-4-ilmetanol (65 mg, 0,564 mmol) y NMP (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 2 h. Después de este tiempo, el producto en bruto se sometió a purificación por SFC preparativa (PYR-AMIDE; modificador: 25 % de etanol; caudal: 70 ml/min). El producto, dimetilamida del ácido 3-(((2-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (53 mg, 57 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM calc. para $C_{29}H_{30}ClN_5O_4S$ [(M+H)⁺] 580,2, obs. 580,3.

Ejemplo I-27

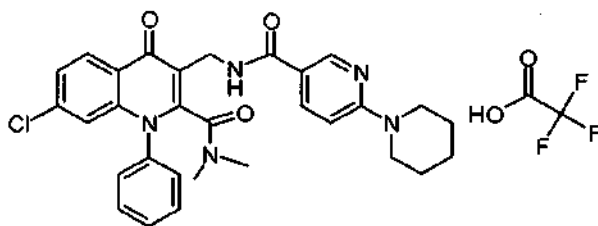
Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-(((2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-tiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó dimetilamida del ácido 7-cloro-3-(((2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-tiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 3-13, partiendo del compuesto intermedio dimetilamida del ácido 3-(((2-bromo-tiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico y 2-(piperidin-4-il)etanol. EM calc. para $C_{30}H_{32}ClN_5O_4S$ [(M+H)⁺] 594,2, obs. 594,1.

Ejemplo I-28

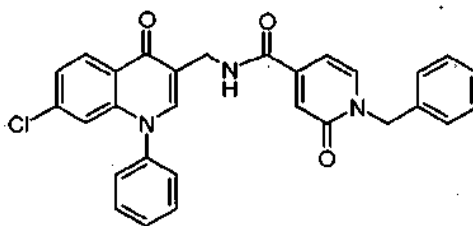
Sal de trifluoroacetato de (7-cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



Una mezcla de cloruro de 6-cloronicotinoilo (40 mg, 0,227 mmol), piperidina (50 mg, 0,587 mmol), 3-(aminometil)-7-cloro-N,N-dimetil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida (compuesto intermedio C) (50 mg, 0,141 mmol), trietilamina (100 mg, 0,998 mmol) y THF se calentó a 140 °C durante 30 min usando reactor de microondas. El producto deseado trifluoroacetato de (7-cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (20 mg, 26 %) se obtuvo usando HPLC preparativa en fase inversa. EM calc. para $C_{30}H_{30}ClN_5O_3$ [(M+H)⁺] 544,2, obs. 544,3. También se obtuvo el producto de decloración (2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida ácido del 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (15 mg, 21 %).

Ejemplo I-29

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



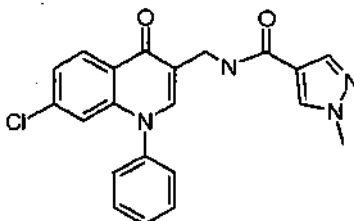
En un matraz de fondo redondo de 20 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (50 mg, 0,176 mmol), ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (40,3 mg, 0,176 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (81,8 mg, 176 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,527 mmol) con CH_2Cl_2 (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa. EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 496,1, obs. 496,0.

Ejemplos I-30 a I-56

Los siguientes ejemplos I-30 a I-56 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-29, partiendo del compuesto intermedio D, un ácido carboxílico apropiado, y un reactivo de acoplamiento de amida disponible en el mercado (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).

Ejemplo I-30

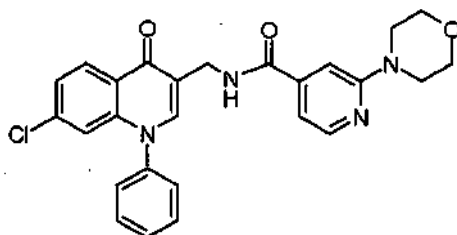
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 393,1, obs. 393,0.

Ejemplo I-31

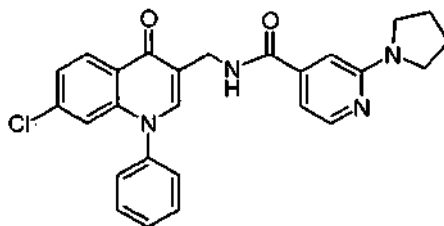
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-iso-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 2-morfolinoisonicotínico. EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 475,2, obs. 475,0.

Ejemplo I-32

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida

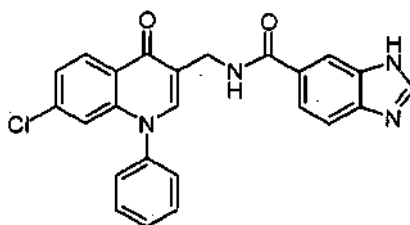


Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 2-(pirrolidin-1-il)isonicotínico. EM calc. para $C_{26}H_{24}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 459,2, obs. 459,0.

5

Ejemplo I-33

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3H-benzimidazol-5-carboxílico



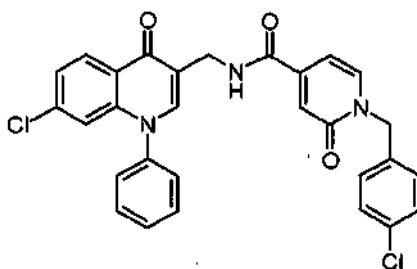
10

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3H-benzimidazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico. EM calc. para $C_{24}H_{18}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 429,1, obs. 429,0.

15

Ejemplo I-34

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



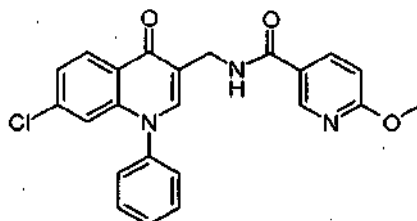
20

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(4-clorobencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 530,1, obs. 530,0.

25

Ejemplo I-35

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-metoxi-nicotinamida

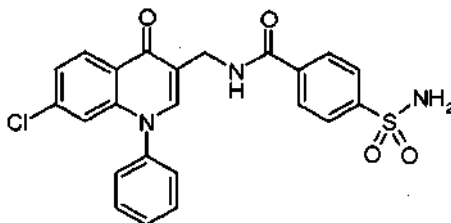


Se preparó N-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-metoxi-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 6-metoxi-nicotínico. EM calc. para $C_{23}H_{18}ClN_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 419,1, obs. 420 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo I-36

5

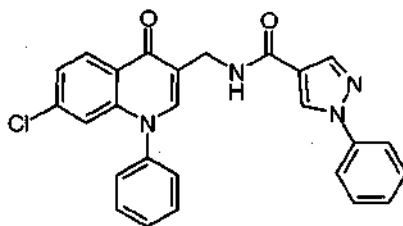
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-sulfamoil-benzamida



10 Se preparó N-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-sulfamoil-benzamida partiendo del compuesto intermedio D y 4-carboxibencenosulfonamida. EM calc. para $C_{23}H_{18}ClN_3O_4S$ $[(M+H)^+]$ 467,9, obs. 468,0.

Ejemplo I-37

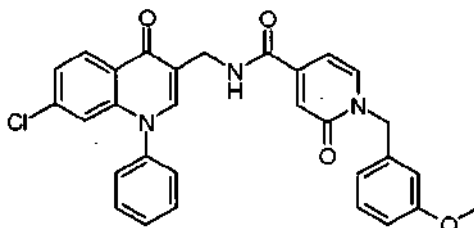
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



15 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{20}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 455,1, obs. 455,0.

20 Ejemplo I-38

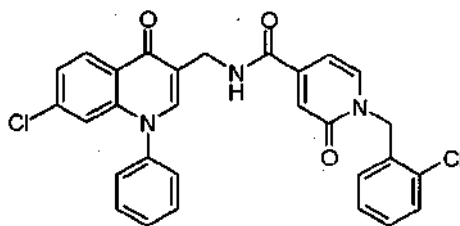
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



25 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{30}H_{25}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 526,2, obs. 526,0.

30 Ejemplo I-39

(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

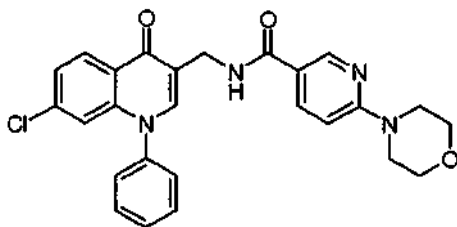


Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(2-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{22}Cl_2N_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 530,1, obs. 530,0.

5

Ejemplo I-40

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida



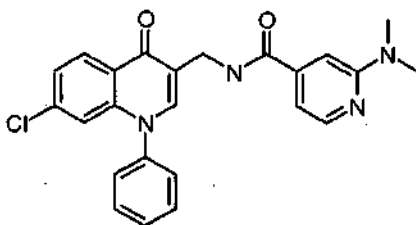
10

Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 6-morfolin-4-il-nicotínico. EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 474,9, obs. 474,9.

Ejemplo I-41

15

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-dimetil amino-isonicotinamida



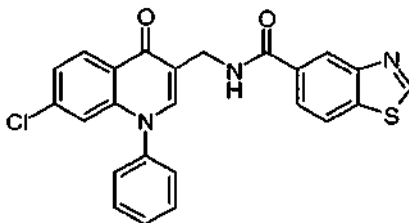
20

Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-dimetilamino-isonicotinamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 2-dimetilamino-isonicotínico. EM calc. para $C_{24}H_{22}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 433,1, obs. 432,9.

Ejemplo I-42

25

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-5-carboxílico

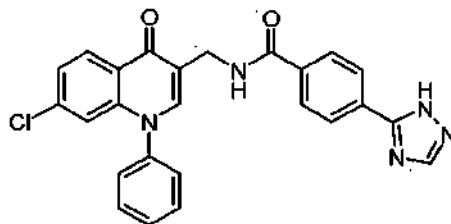


30

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido benzotiazol-5-carboxílico. EM calc. para $C_{24}H_{17}ClN_3O_2S$ $[(M+H)^+]$ 446,1, obs. 445,9.

Ejemplo I-43

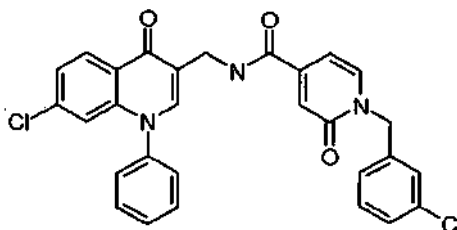
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida



- 5 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. EM calc. para $C_{25}H_{18}ClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 455,9, obs. 456,0.

Ejemplo I-44

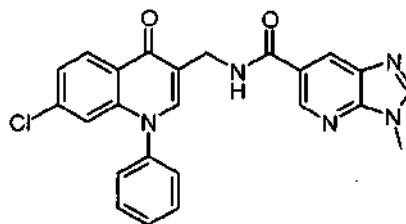
- 10 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



- 15 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{22}Cl_2N_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 530,1, obs. 530,0.

Ejemplo I-45

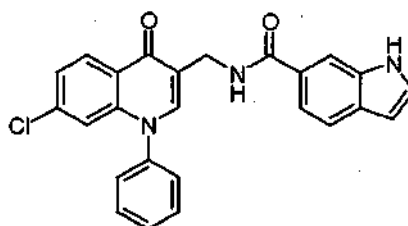
- 20 (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico



- 25 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico. EM calc. para $C_{24}H_{19}ClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 444,1, obs. 444,0.

Ejemplo I-46

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico

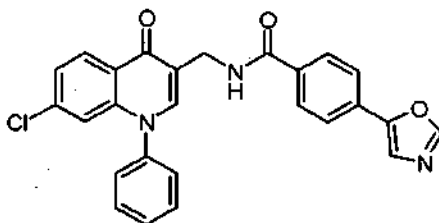


Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1H-indol-6-carboxílico. EM calc. para $C_{25}H_{19}ClN_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 428,1, obs. 427,9.

Ejemplo I-47

5

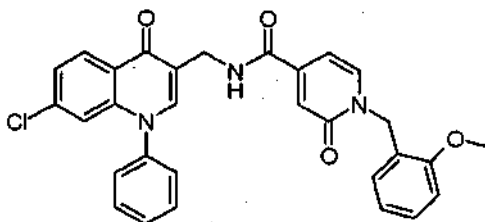
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-oxazol-5-il-benzamida



10 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-oxazol-5-il-benzamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 4-oxazol-5-il-benzoico. EM calc. para $C_{26}H_{18}ClN_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 455,9, obs. 456,0.

Ejemplo I-48

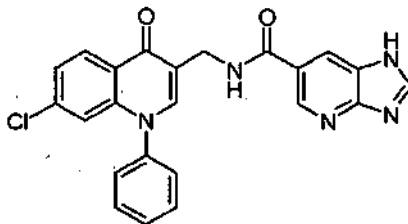
15 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



20 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{30}H_{25}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 526,2, obs. 526,0.

Ejemplo I-49

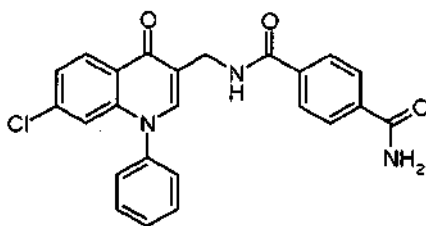
25 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico



30 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico. EM calc. para $C_{23}H_{17}ClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 430,1, obs. 429,9.

Ejemplo I-50

35 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida

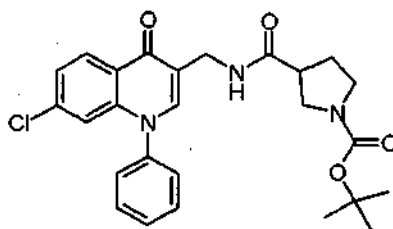


Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida partiendo del compuesto intermedio D y ácido 4-(aminocarbonil)benzoico. EM calc. para $C_{24}H_{18}ClN_3O_3[(M+H)^+]$ 431,9, obs. 432,0.

5

Ejemplo I-51

Éster de *tert*-butilo del ácido 3-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico



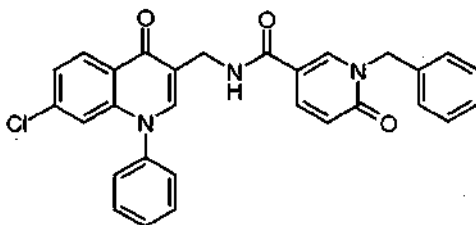
10

Se preparó éster de *tert*-butilo del ácido 3-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidina-3-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{29}ClN_3O_4[(M+H)^+]$ 481,3, obs. 482,0.

15

Ejemplo I-52

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico



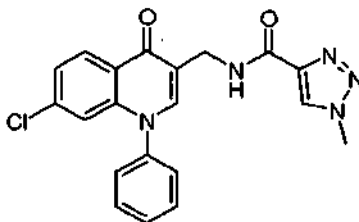
20

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{23}ClN_3O_3[(M+H)^+]$ 496,1, obs. 496,1.

25

Ejemplo I-53

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

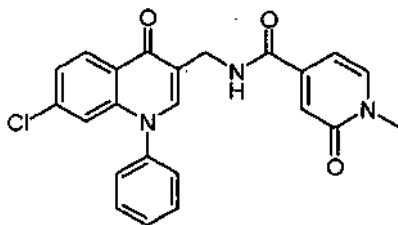


30

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. EM calc. para $C_{20}H_{17}ClN_5O_2[(M+H)^+]$ 394,1, obs. 394,0.

Ejemplo I-54

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



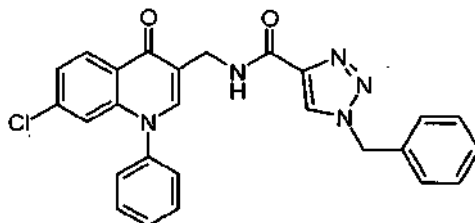
5

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{23}H_{19}ClN_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 420,1, obs. 420,0.

10

Ejemplo I-55

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



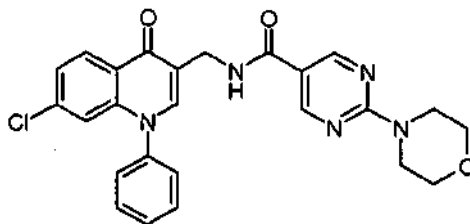
15

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{21}ClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 470,1, obs. 469,9.

20

Ejemplo I-56

(7-Cloro-4-oxo-1-fenilo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico



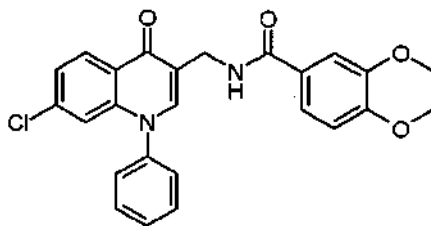
25

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenilo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio D y ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,67 (s, 2 H) 8,55 (t, J = 5,50 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 3 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 4,29 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 3,67 - 3,76 (m, 3 H) 1,52 - 1,61 (m, 2 H) 1,39 - 1,48 (m, 3 H).

30

Ejemplo I-57

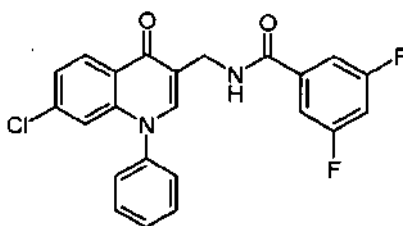
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,4-dimetoxi-benzamida



En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (25 mg, 0,088 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo (17,6 mg, 0,088 mmol) con cloruro de metileno (3 ml) para dar una suspensión de color amarillo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 15 min de agitación a temperatura reducida, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (56,7 mg, 76,6 µl, 0,439 mmol). La mezcla de reacción se volvió rápidamente una solución de color amarillo, y a continuación se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de este tiempo, CL/EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (columna Analogix de 25 g, 20 % de acetato de etilo-hexanos en rampa hasta 100 % de acetato de etilo) se usó para purificar el producto. *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,4-dimetoxi-benzamida (26 mg, 59 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM calc. para $C_{25}H_{21}ClN_2O_4$ [(M+H)⁺] 448,9, obs. 449,1.

Ejemplo I-58

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,5-difluoro-benzamida



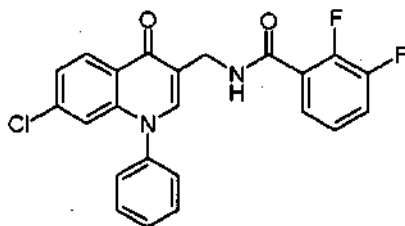
Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con cloruro de 3,5-difluorobenzoílo (78,0 mg, 0,442 mmol) y cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se trató con 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (49,8 mg, 0,175 mmol), trietilamina (87,1 mg, 0,12 ml, 0,861 mmol) y *N,N*-(dimetilamino)piridina catalítica (DMAP) (una punta de espátula). El matraz se tapó con un tapón de vidrio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se repartió entre cloruro de metileno (25 ml) y agua (25 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se aclararon con cloruro de metileno, se concentraron en un rotavapor, y se secaron brevemente en una bomba de vacío. A continuación, el material se purificó a través de cromatografía Analogix Intelliflash 280 usando una columna de gel de sílice de 12 g y una elución en gradiente de 1 %-5 % de MeOH/CH₂Cl₂. Se requirieron dos columnas para aislar el producto deseado del producto secundario de bis-acilación. Las fracciones que contenían los dos productos se combinaron por separado y se concentraron. El segundo producto en eludir fue el producto deseado *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-3,5-difluoro-benzamida, aislado en forma de un sólido de color blanquecino (44 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,38 - 7,73 (m, 9 H) 6,90 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 4,37 (d, J = 5,24 Hz, 2 H).

Ejemplos I-59 a I-61

Los siguientes ejemplos I-59 a I-61 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-58, partiendo del compuesto intermedio D y un cloruro de benzoílo disponible en el mercado apropiado.

Ejemplo I-59

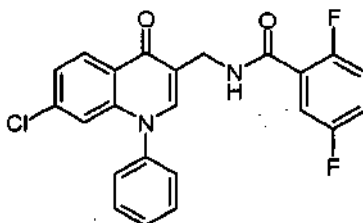
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,3-difluoro-benzamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,3-difluoro-benzamida partiendo del compuesto intermedio D y cloruro de 2,3-difluoro-benzoilo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,75 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,15 - 7,80 (m, 9 H) 6,92 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) ,39 (d, J = 5,64 Hz, 2 H).

Ejemplo I-60

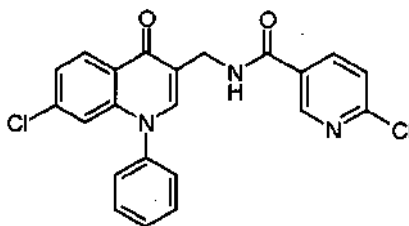
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,5-difluoro-benzamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1,4-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,5-difluoro-benzamida partiendo del compuesto intermedio D y cloruro de 2,5-difluoro-benzoilo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (s a, 1 H) 8,28 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,53 - 7,79 (m, 5 H) 7,21-7,52 (m, 4 H) 6,92 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 4,39 (d, J = 5,64 Hz, 2 H).

Ejemplo I-61

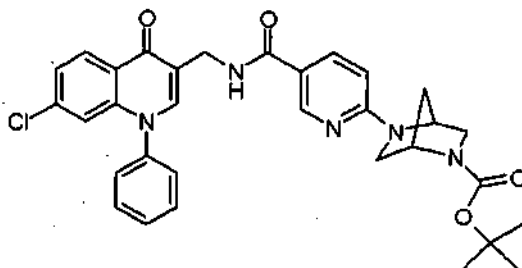
6-Cloro-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida



Se preparó 6-cloro-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida (compuesto intermedio E) como se ha descrito anteriormente en la sección de compuestos intermedios. EM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 424,0, obs. 424.

Ejemplo I-62

Éster de *tert*-butilo del ácido 5-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



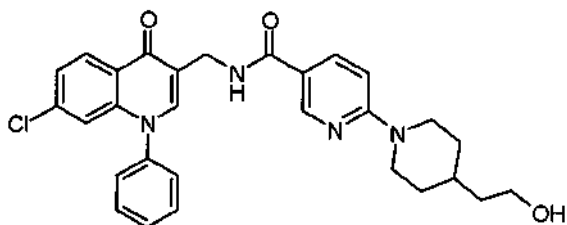
Una mezcla de 6-cloro-*N*-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)nicotinamida (compuesto intermedio E) (30 mg, 0,071 mmol), (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, 0,212 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (59,2 mg, 80,0 μ l, 0,456 mmol) en NMP (500 μ l) se agitó a 115 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se transfirió a un vial con CH₃CN, y a continuación se concentró en una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa. El producto éster de *tert*-butilo del ácido 5-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]-heptano-2-carboxílico (28 mg, 68 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM calc. para C₃₂H₃₂ClN₅O₄ [(M+H)⁺] 586,2, obs. 586,0.

Ejemplos 1-63 a I-88

Los siguientes ejemplos I-63 a I-88 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-62, partiendo del compuesto intermedio E y la amina apropiada.

Ejemplo I-63

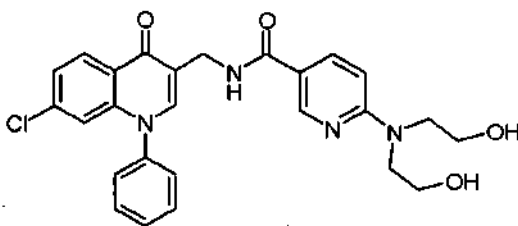
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y 4-(hidroxietil)piperidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,43 (t, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 3 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,38 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,25 - 4,33 (m, 5 H) 3,38 (c, J = 6,10 Hz, 2 H) 2,75 (t, J = 12,50 Hz, 2 H) 1,58 - 1,67 (m, 3 H) 1,28 (c, J = 6,53 Hz, 2 H) 0,92 - 1,05 (m, 2 H).

Ejemplo I-64

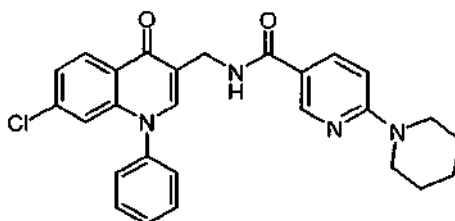
6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro -quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida



Se preparó 6-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y dietanolamina. EM calc. para C₂₆H₂₅ClN₄O₄ [(M+H)⁺] 493, obs. 493.

Ejemplo I-65

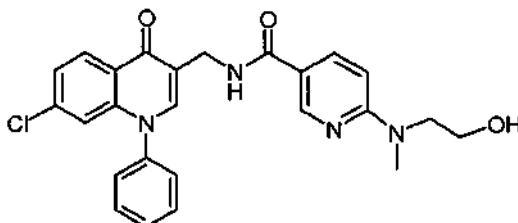
(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y piperidina. EM calc. para $C_{27}H_{25}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 473,2, obs. 473.

5 Ejemplo I-66

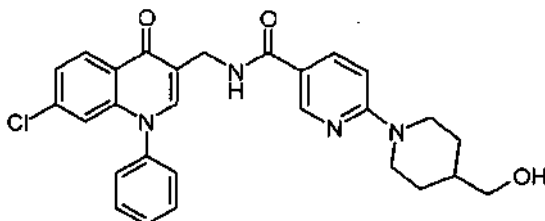
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida



10 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y *N*-(metilamino)etanol. EM calc. para $C_{25}H_{23}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 463,2, obs. 463,0.

Ejemplo I-67

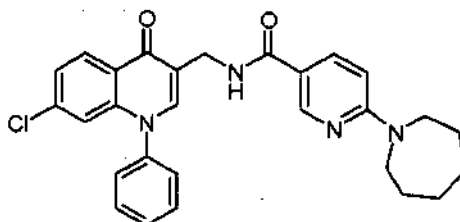
15 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



20 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y 4-piperidinametanol. EM calc. para $C_{28}H_{27}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 503,2, obs. 503.

Ejemplo I-68

25 6-Azepan-1-il-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida

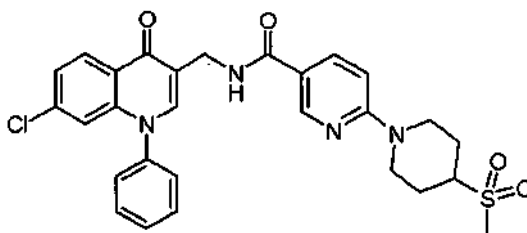


Se preparó azepan-1-il-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y hexametenimina. EM calc. para $C_{28}H_{27}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 487,2, obs. 487.

30 Ejemplo I-69

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

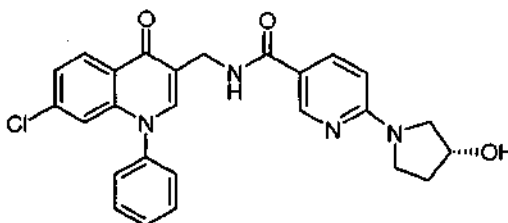
35



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y clorhidrato de 4-metanosulfonil piperidina. EM calc. para $C_{28}H_{27}ClN_4O_4S$ [(M+H)⁺] 551,1, obs. 551.

Ejemplo I-70

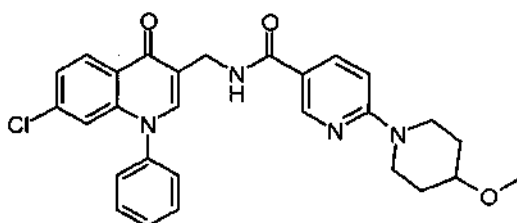
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y 3-pirrolidinol. EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_3$ [(M+H)⁺] 475,2, obs. 475,0.

Ejemplo I-71

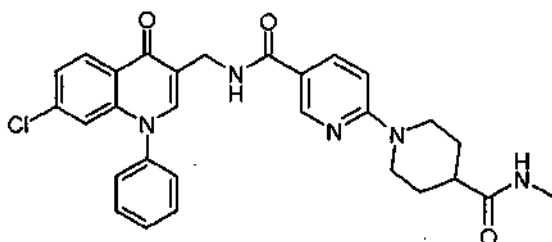
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y 4-metoxipiperidina. EM calc. para $C_{28}H_{27}ClN_4O_4$ [(M+H)⁺] 503,2, obs. 503,0.

Ejemplo I-72

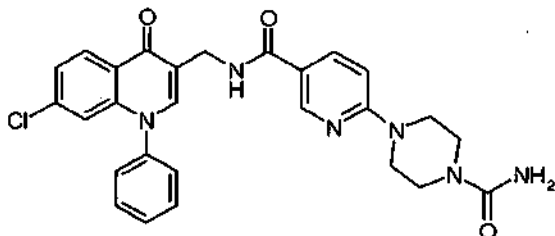
5'-[(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] 4-metilamida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico



Se preparó 5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] 4-metilamida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico partiendo del compuesto intermedio E y metilamida del ácido piperidina 4-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{28}ClN_5O_3$ [(M+H)⁺] 530,2, obs. 530,0.

5 Ejemplo I-73

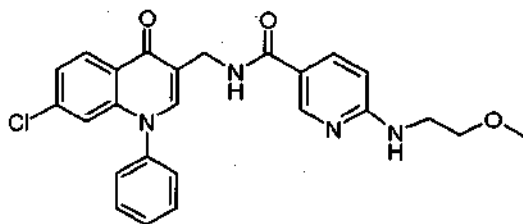
Amida del ácido 4-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico



10 Se preparó amida del ácido 4-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y amida del ácido piperazina-1-carboxílico. EM calc. para $C_{27}H_{25}ClN_6O_3$ [(M+H)⁺] 517,2, obs. 517,0.

15 Ejemplo I-74

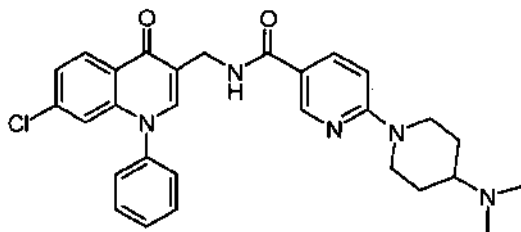
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida



20 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-metoxi-etil-amino)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y 2-metoxietilamina. EM calc. para $C_{25}H_{23}ClN_4O_3$ [(M+H)⁺] 463,2, obs. 463,0.

Ejemplo I-75

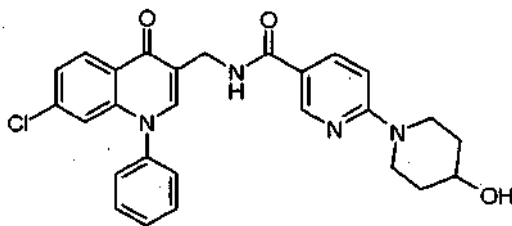
25 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



30 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y dimetil-piperidin-4-il-amina. EM calc. para $C_{29}H_{30}ClN_5O_2$ [(M+H)⁺] 516,2, obs. 516,0.

Ejemplo I-76

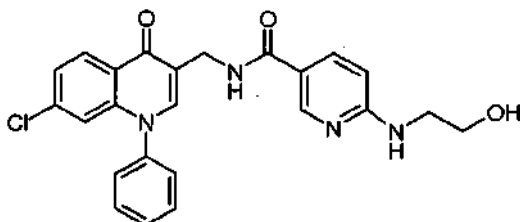
35 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



5 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico partiendo del compuesto intermedio E y 4-hidroxipiperidina. EM calc. para $C_{27}H_{25}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 489,2, obs. 489.

Ejemplo I-77

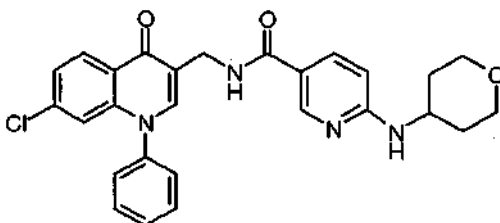
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinamida



10 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-hidroxi-etil-amino)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y etanolamina. EM calc. para $C_{24}H_{21}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 449,1, obs. 449,0.

15 Ejemplo I-78

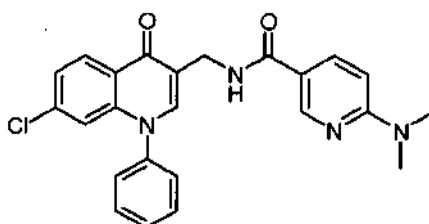
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida



20 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-il-amino)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y 4-aminotetrahidropirano. EM calc. para $C_{27}H_{25}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 489,2, obs. 489,0.

Ejemplo I-79

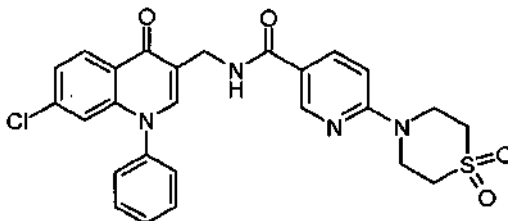
25 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-dimetilamino-nicotinamida



30 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-dimetilamino-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y dimetilamina. EM calc. para $C_{24}H_{21}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 433,1, obs. 432.

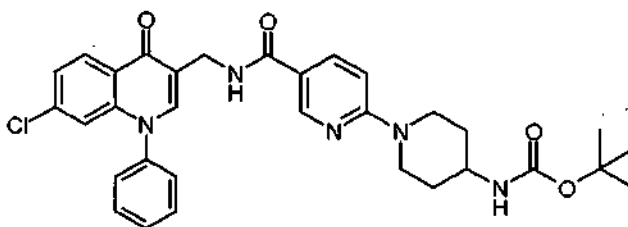
Ejemplo I-80

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-nicotinamida



- 5 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y 1,1-dióxido de tiomorfolina. EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_4S$ [(M+H)⁺] 523,1, obs. 523,0.
Ejemplo I-81

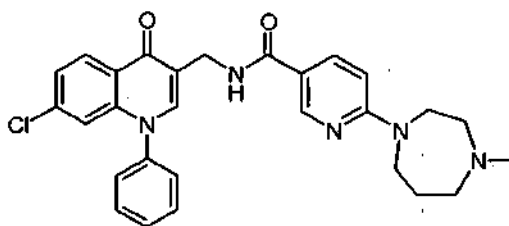
- 10 Éster de *tert*-butilo de ácido {5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-carbámico



- 15 Se preparó éster de *tert*-butilo de ácido {5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-carbámico partiendo del compuesto intermedio E y 4-boc-aminopiperidina. EM calc. para $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$ [(M+H)⁺] 588,2, obs. 588,0.

Ejemplo I-82

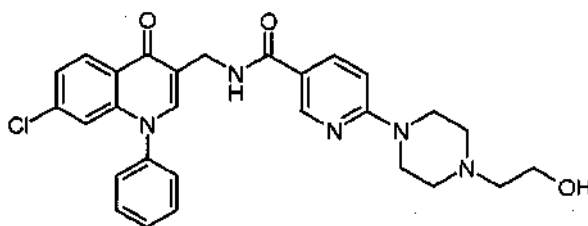
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinamida



- 20 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y N-metilhomopiperazina. EM calc. para $C_{28}H_{28}ClN_5O_2$ [(M+H)⁺] 502,2, obs. 502,0.

Ejemplo I-83

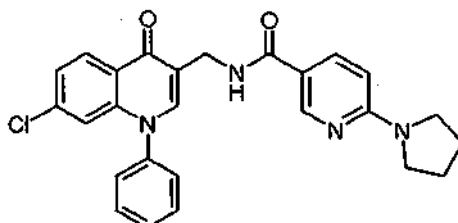
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-nicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y *N*-(2-hidroxi-etil)piperazina. EM calc. para $C_{28}H_{28}ClN_5O_3$ $[(M+H)^+]$ 518,2, obs. 518,0.

5 Ejemplo I-84

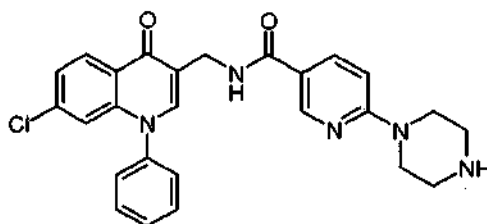
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida



10 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y pirrolidina. EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 459, obs. 459.

Ejemplo I-85

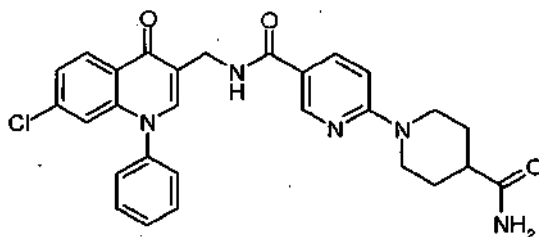
15 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-piperazin-1-il-nicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-piperazin-1-il-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y piperazina. EM calc. para $C_{26}H_{24}ClN_5O_2$ $[(M+H)^+]$ 474,2, obs. 474.

20 Ejemplo I-86

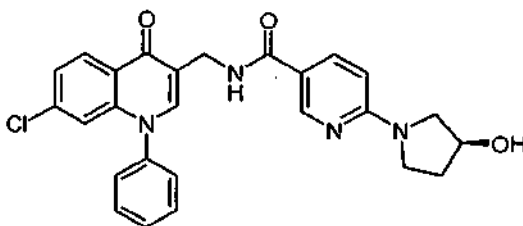
4-Amida 5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico



25 Se preparó 4-amida 5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico partiendo del compuesto intermedio E y piperidina-4-carboxamida. EM calc. para $C_{28}H_{26}ClN_5O_3$ $[(M+H)^+]$ 516,2, obs. 516,1.

30 Ejemplo I-87

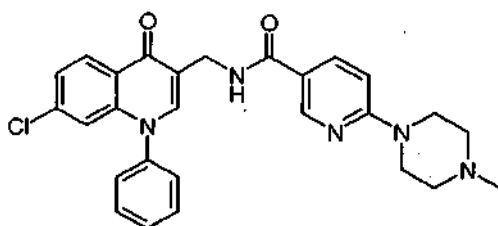
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y (*S*)-3-hidroxipirrolidina. EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_3$ [(M+H)⁺] 475,2, obs. 475,0.

5 Ejemplo I-88

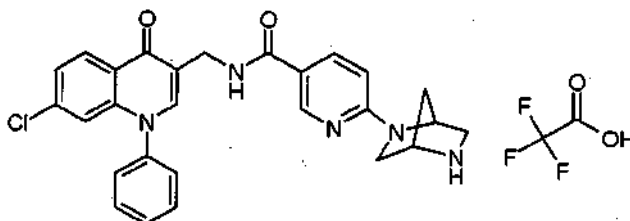
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida



10 Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida partiendo del compuesto intermedio E y 4-metilpiperazina. EM calc. para $C_{27}H_{26}ClN_5O_2$ [(M+H)⁺] 488,2, obs. 488.

Ejemplo I-89

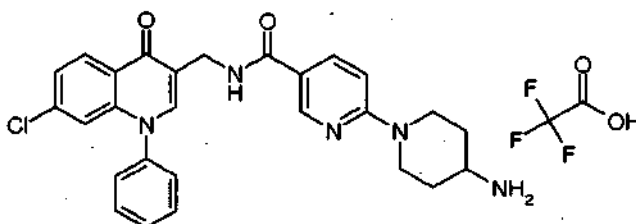
15 Trifluoroacetato de *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida



20 A una solución de (1*S*,4*S*)-5-(5-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (23 mg, 0,039 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,48 g, 1 ml, 13,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en un vial tapado a rosca. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se trituró con éter para dar la sal de trifluoroacetato de *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida (23 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM calc. para $C_{27}H_{24}ClN_5O_2$ [(M+H)⁺] 486,2, obs. 486,0.

25 Ejemplo I-90

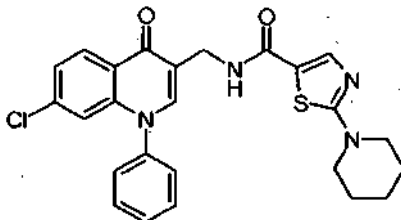
Trifluoroacetato de (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



Se preparó la sal de trifluoroacetato de (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico de una forma análoga al ejemplo 4-61, partiendo de éster de *terc*-butilo de ácido {5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-carbámico. EM calc. para $C_{27}H_{26}ClN_5O_2$ [(M+H)⁺] 488,2, obs.488,1.

Ejemplo I-91

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-tiazol-5-carboxílico



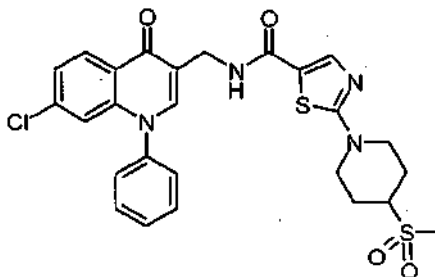
Una mezcla de 2-bromo-*N*-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)-tiazol-5-carboxamida (compuesto intermedio F) (30 mg, 0,063 mmol) y piperidina (10,8 mg, 0,126 mmol) en NMP se calentó a 120 °C en un tubo de microondas cerrado herméticamente. Después de calentamiento durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-tiazol-5-carboxílico. EM calc. para $C_{25}H_{23}ClN_4O_2S$ [(M+H)⁺] 479,1, obs. 478.

Ejemplos I-92 a I-97

Los siguientes ejemplos I-92 a I-97 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-91, partiendo del compuesto intermedio F y una amina apropiada.

Ejemplo I-92

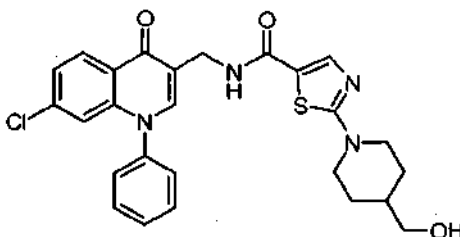
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y clorhidrato de 4-metanosulfonil piperidina. EM calc. para $C_{26}H_{25}ClN_4O_4S_2$ [(M+H)⁺] 557,1, obs.557.

Ejemplo I-93

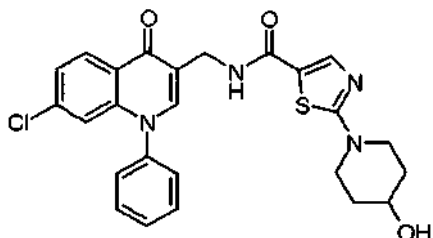
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y 4-hidroximetil piperidina. EM calc. para $C_{26}H_{25}ClN_4O_3S$ $[(M+H)^+]$ 509,1, obs. 509.

Ejemplo I-94

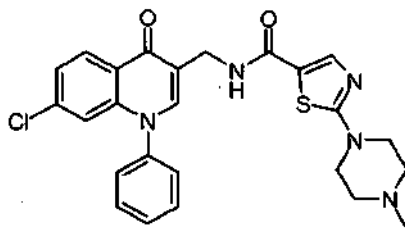
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y 4-hidroxipiperidina. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,48 (t, J = 5,54 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 3 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,66, 2,01 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 4,79 (d, J = 4,03 Hz, 1 H) 4,26 (d, J = 5,44 Hz, 2 H) 3,69 (dd, J = 12,59, 4,53 Hz, 3 H) 3,20 (ddd, J = 13,09, 9,37, 3,53 Hz, 2 H) 1,70 - 1,81 (m, 2 H) 1,39 (td, J = 8,66, 4,23 Hz, 2 H).

Ejemplo I-95

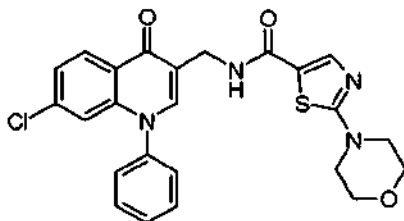
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y 4-metilpiperazina. EM calc. para $C_{25}H_{24}ClN_5O_2S$ $[(M+H)^+]$ 494,1, obs. 494.

Ejemplo I-96

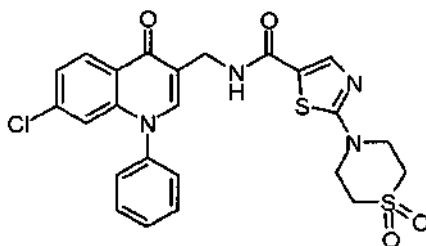
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y morfolina. EM calc. para $C_{24}H_{21}ClN_4O_3S$ $[(M+H)^+]$ 481,1, obs. 481.

Ejemplo I-97

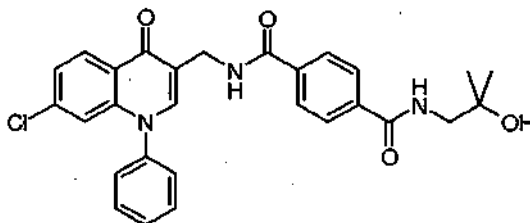
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido 2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-tiazol-5-carboxílico



Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido 2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-tiazol-5-carboxílico partiendo del compuesto intermedio F y 1,1-dióxido de tiomorfolina. EM calc. para $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S_2$ [(M+H)⁺] 529,1, obs. 529.

Ejemplo I-98

N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N'*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-tereftalamida



Etapa 1:

Una mezcla de 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (100 mg, 0,351 mmol) y 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (73,2 mg, 0,369 mmol) en cloruro de metileno (3,51 ml) se trató con trietilamina (178 mg, 247 μ l, 1,76 mmol) y *N,N*-(dimetilamino)piridina (DMAP) (una punta de espátula). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Tras este tiempo, LCMS indicó la conversión completa en el producto deseado. La reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice de 12 pulgadas. La elución con 2 % de metanol/cloruro de metileno en rampa hasta 4 % de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto intermedio 4-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)benzoato de metilo (128 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2:

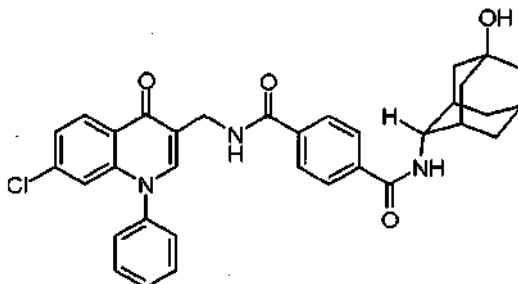
Una solución de 4-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)benzoato de metilo (128 mg, 0,286 mmol) en tetrahidrofurano (2,3 ml) a 25 °C se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (24,0 mg, 0,573 mmol) en agua (573 μ l). La reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. Tras este tiempo, CL/EM indicó la conversión completa en el ácido deseado. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (1 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno-metanol 90:10 (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto intermedio ácido 4-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)benzoico (55,1 mg, 44 %).

Etapa 3:

Una solución de ácido 4-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)benzoico (25,3 mg, 0,058 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (5,21 mg, 0,058 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (12,9 mg, 0,094 mmol), y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (18,1 mg, 0,094 mmol) en cloruro de metileno a 25 °C se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (76,3 mg, 103 μ l, 0,584 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (2 % de metanol/cloruro de metileno en rampa hasta 6 % de metanol/cloruro de metileno) proporcionó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-*N'*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-tereftalamida (14,3 mg, 49 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,85 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,33 (t, J = 6,12 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,91 (s, 4 H) 7,99 (s, 1 H) 7,54 - 7,74 (m, 5 H) 7,46 (dd, J = 8,67, 1,88 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 4,40 (d, J = 5,46 Hz, 2 H) 3,25 (d, J = 6,03 Hz, 2 H) 1,08 - 1,14 (m, 6 H).

Ejemplo I-99

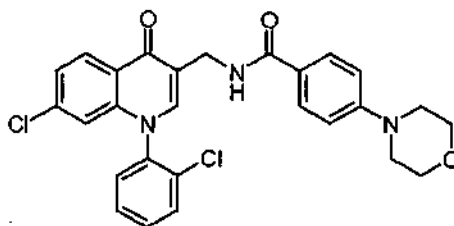
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N'*-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-tereftalamida



Se preparó *N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N'*-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-tereftalamida usando un método análogo al procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo I-98, usando ácido 4-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamoil)benzoico y *trans*-4-aminoadamantan-1-ol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (t, J = 5,47 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,95 - 8,08 (m, 2 H) 7,81 - 7,95 (m, 4 H) 7,62 - 7,76 (m, 3 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,59, 1,95 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 4,41 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 3,94 (s a, 1 H) 1,90 - 2,19 (m, 5 H) 1,55 - 1,83 (m, 6 H) 1,34 (d, J = 11,33 Hz, 2 H).

Ejemplo I-100

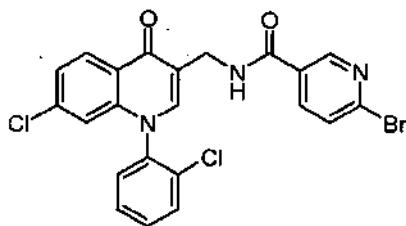
N-[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-4-morfolin-4-il-benzamida



Mientras se purgaba con argón, se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 3-amino-metil-7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio G) (50 mg, 0,157 mmol), ácido 6-morfolinonicotínico (39,1 mg, 0,188 mmol) y hexafluorofosfonato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) (71,3 mg, 0,188 mmol). Se añadieron cloruro de metileno de (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (202 mg, 274 µl, 1,57 mmol), y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con 100 % de cloruro de metileno en rampa hasta 4 % de metanol en cloruro de metileno). Debido a la mala separación, se llevó a cabo una segunda purificación usando una columna de gel de sílice esférica de 23 g (100 % de cloruro de metileno en rampa hasta 4 % de metanol en cloruro de metileno). Se obtuvo *N*-[7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-4-morfolin-4-il-benzamida (46,8 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco con un 97 % de pureza de acuerdo con HPLC en fase inversa. Mediante SFC analítica, se presentaron dos picos, lo que sugiere posibles atropisómeros. El producto se sometió SFC preparativa (WHELK-O1 R,R 3 x 25; modificador: etanol; caudal: 70 ml/min); sin embargo, los dos productos solo se resolvieron parcialmente. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,45 - 8,69 (m, 2H) 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,56 - 8,07 (m, 6H) 7,45 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 4,34 (cd, J = 15,0, 5,6 Hz, 2H) 3,58 - 3,78 (m, 4H) 3,38 - 3,58 (m, 4H). EM calc. para C₂₆H₂₂Cl₂N₄O₃ [(M+H)⁺] 510,0, obs. 508,9.

Ejemplo I-101

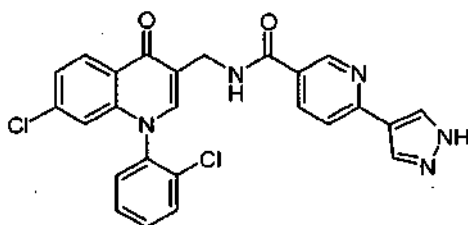
6-Bromo-*N*-[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida



Se obtuvo 6-bromo-N-[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida usando un procedimiento análogo al ejemplo 5-1, partiendo del compuesto intermedio G y ácido 6-bromonicotínico. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 9,02 (s a, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 8,11 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,55 - 7,90 (m, 5H) 7,46 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 4,15 - 4,62 (m, 2H). EM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 504,0, obs. 504,0.

Ejemplo I-102

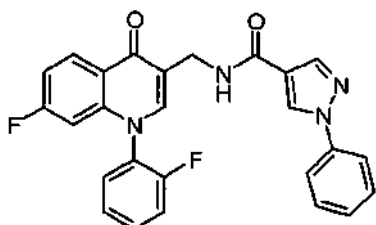
N-[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil] -6-(1H-pirazol-4-il)-nicotinamida



Mientras se purgaba con argón, se cargó un tubo de microondas pequeño con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (30,0 mg, 0,155 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (53 mg, 0,230 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,3 mg, 0,013 mmol). Se añadió 6-bromo-N-[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (Ejemplo I-101) (50 mg, 0,099 mmol) en DMF (0,50 ml) seguido de agua (0,05 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C mediante irradiación de microondas durante 15 min. HPLC mostró la formación de uno o dos nuevos picos; CL/EM mostró uno de los nuevos picos con la masa del producto. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante otros 40 min. Después de este tiempo, se consumió la mayoría del material de partida, según se observó mediante HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na_2CO_3 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con 100 % de cloruro de metileno en rampa hasta 0 % de metanol en cloruro de metileno). Se obtuvo N-[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-(1H-pirazol-4-il)-nicotinamida (3,7 mg, 7 %) en forma de un sólido de color pardo claro con un 90 % de pureza mediante HPLC en fase inversa. EM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 491,0, obs. 489,9.

Ejemplo I-103

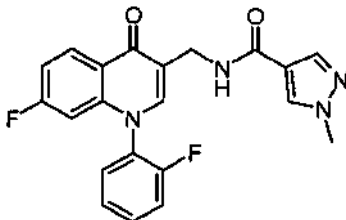
[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



Una mezcla de 3-(aminometil)-7-fluoro-1-(2-fluorofenil)quinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio H) (50 mg, 0,175 mmol), ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (66 mg, 0,349 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (112 mg, 0,24 mmol), trietilamina (53 mg, 0,524 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g eluyendo con 100 % de hexanos en rampa hasta 70 % de acetato de etilo en hexanos). El producto [7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (46 mg, 58 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 426,1, obs. 426,1.

Ejemplo I-104

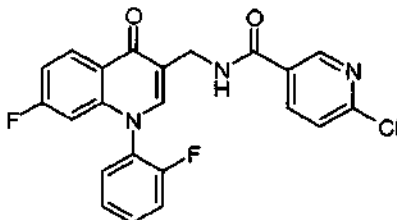
[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Se preparó [7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico usando un procedimiento análogo al procedimiento para el ejemplo 6-1, partiendo del compuesto intermedio H y ácido 1-metil-1H-pirazol carboxílico. EM calc. para $C_{21}H_{16}F_2N_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 395,1, obs. 395,1.

10 Ejemplo I-105

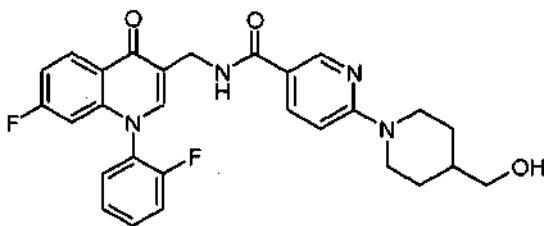
6-Cloro-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida



15 A una mezcla de 3-(aminometil)-7-fluoro-1-(2-fluorofenil)quinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio H) (470 mg, 1,64 mmol), trietilamina (0,229 ml, 1,64 mmol) y 35 ml de una mezcla de CH_2Cl_2 -DMF se añadió cloruro de 6-cloronicotinoilo (298 mg, 1,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se completó, para dar 6-cloro-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (500 mg, 72 %). EM calc. para $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 426,1, obs. 426,1.

20 Ejemplo I-106

[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico



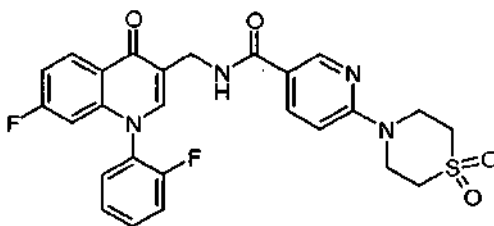
25 Una mezcla de 6-cloro-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (55 mg, 0,129 mmol), piperidin-4-il metanol (22,3 mg, 0,194 mmol), trietilamina (0,036 ml, 0,258 mmol) y DMF (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 5 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (10 % de acetonitrilo-agua en rampa hasta 60 % de acetonitrilo-agua). El producto [7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (25 mg, 38 %) se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro. EM calc. para $C_{28}H_{26}F_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 505,2, obs. 505,1.

35 Ejemplos I-107 a I-108

Los siguientes ejemplos I-107 a I-108 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-106, partiendo de 6-cloro-N-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (Ejemplo 1-105) y una amina apropiada.

40 Ejemplo I-107

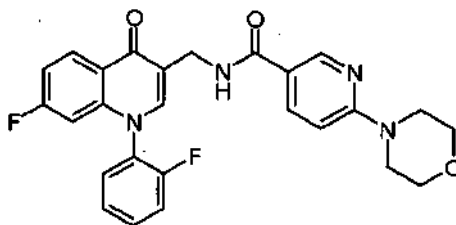
6-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida



Se preparó 6-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil]-nicotinamida partiendo de 6-cloro-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (ejemplo I-105) y dióxido de tiomorfolina-1,1. EM calc. para $C_{26}H_{22}F_2N_4O_4S$ $[(M+H)^+]$ 525,1, obs. 525,2.

Ejemplo I-108

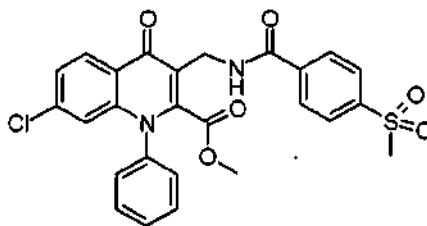
N-[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida



Se preparó *N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida partiendo de 6-cloro-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil]-nicotinamida (Ejemplo I-105) y morfolina. 1H EM calc. para $C_{26}H_{22}F_2N_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 477,2, obs. 477,0.

Ejemplo I-109

[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4 -oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



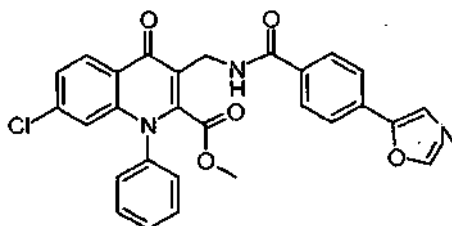
Una mezcla de ácido 4-(metanosulfonyl)benzoico (50,2 mg, 0,251 mmol), hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio (PyBrOP) (140 mg, 0,301 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (162 mg, 1,25 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (compuesto intermedio I) (95 mg, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonyl-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{22}ClN_2O_6S$ $[(M+H)^+]$ 525,1, obs. 525,0.

Ejemplos I-110 a I-123

Los siguientes ejemplos I-110 a I-123 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-109, partiendo del compuesto intermedio I y un ácido carboxílico apropiado.

Ejemplo I-110

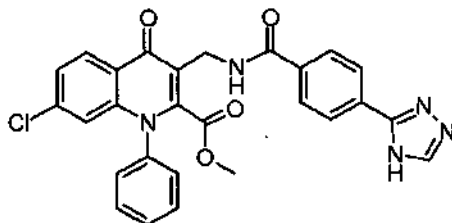
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-oxazol-5-il-benzoico. EM calc. para $C_{28}H_{21}ClN_3O_5$ [(M+H)⁺] 514,1, obs. 514,0.

Ejemplo I-111

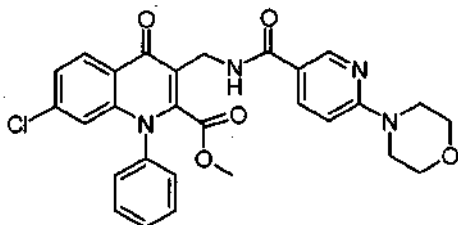
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico. EM calc. para $C_{27}H_{21}ClN_5O_4$ [(M+H)⁺] 514,1, obs. 514,0.

Ejemplo I-112

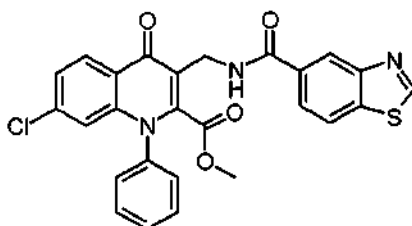
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3- [[[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 6-morfolin-4-il-piridina-3-carboxílico. EM calc. para $C_{28}H_{26}ClN_4O_5$ [(M+H)⁺] 533,2, obs. 533,0.

Ejemplo I-113

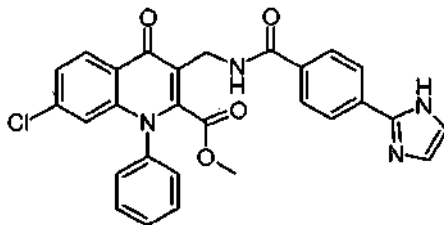
Éster de metilo del ácido 3-[[[(benzotiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[[(benzotiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido benzotiazol-5-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{19}ClN_3O_4S$ [(M+H)⁺] 504,1, obs. 503,9.

Ejemplo I-114

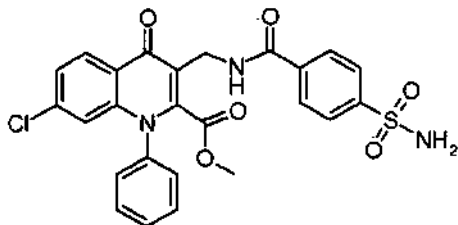
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-benzoico. EM calc. para $C_{28}H_{22}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 513,1, obs. 513,0.

Ejemplo I-115

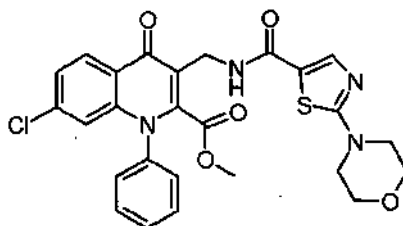
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(4-sulfamoil-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(4-sulfamoil-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-sulfamoil-benzoico. EM calc. para $C_{25}H_{21}ClN_3O_6S$ $[(M+H)^+]$ 526,1, obs. 526,0.

Ejemplo I-116

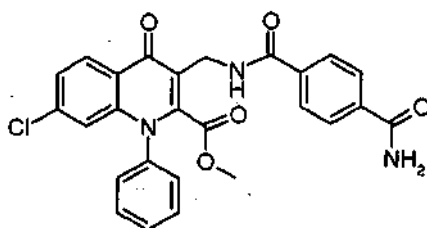
Éster de metilo del ácido cloro-3-[(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido cloro-3-[(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,36 (t, J = 4,94 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 3 H) 7,51 (dd, J = 6,04, 2,42 Hz, 3 H) 6,72 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 3,64 - 3,71 (m, 4 H) 3,39 - 3,44 (m, 4 H) 3,37 (s, 3 H). EM calc. para $C_{26}H_{23}ClN_4O_5S$ $[(M+H)^+]$ 539,1, obs. 539,1.

Ejemplo I-117

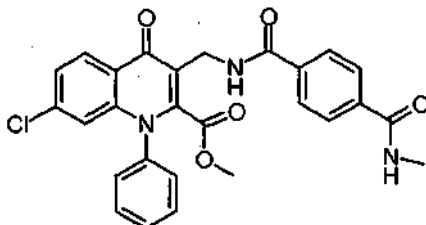
Éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoil-benzoilamino)-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoyl-benzoilamino)-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(aminocarbonil)benzoico. EM calc. para $C_{26}H_{21}ClN_3O_5$ [(M+H)⁺] 490,1, obs. 490,0.

5 Ejemplo I-118

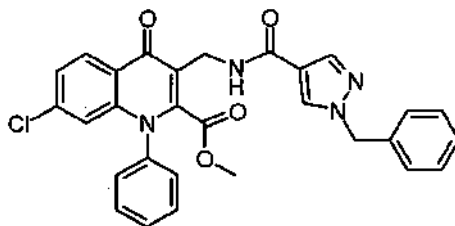
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metilcarbamoyl-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



10 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metilcarbamoyl-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-metilcarbamoyl-benzoico. EM calc. para $C_{27}H_{23}ClN_3O_5$ [(M+H)⁺] 504,1, obs. 504,0.

15 Ejemplo I-119

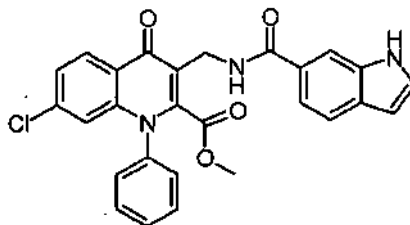
Éster de metilo del ácido 3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



20 Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,28 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,14 (t, J = 4,94 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 3 H) 7,46 - 7,54 (m, 3 H) 7,27 - 7,37 (m, 3 H) 7,22 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,34 (d, J = 5,04 Hz, 2 H) 3,34 (s, 3 H). EM calc. para $C_{29}H_{23}ClN_4O_4$ [(M+H)⁺] 527,1, obs. 527,0.

25 Ejemplo I-120

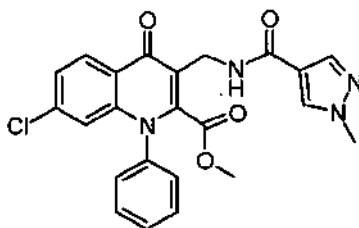
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



30 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1H-indol-6-carboxílico. EM calc. para $C_{27}H_{21}ClN_3O_4$ [(M+H)⁺] 486,1, obs. 485,9.

35 Ejemplo I-121

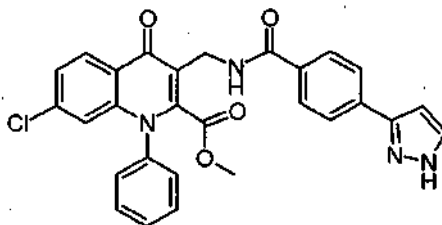
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 8,10 (s, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 3 H) 7,51 (dt, J = 6,50, 1,79 Hz, 3 H) 6,72 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 5,04 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 451,1, obs. 451,0.

Ejemplo I-122

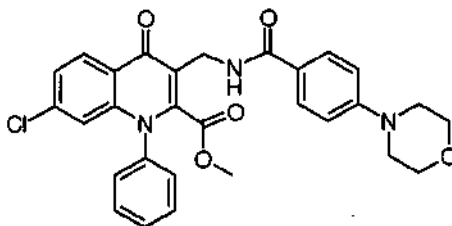
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(1H-pirazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(1H-pirazol-3-il)-benzoico. EM calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 513,1, obs. 513,0.

Ejemplo I-123

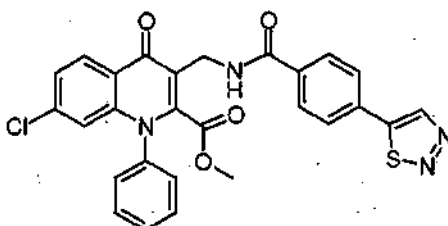
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(morfolin-4-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(morfolin-4-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-morfolin-4-il-benzoico. EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_5$ [(M+H) $^+$] 532,2, obs. 532,0.

Ejemplo I-124

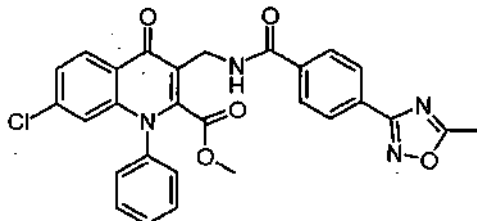
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-benzoico. EM calc. para $C_{27}H_{20}ClN_4O_4S$ [(M+H)⁺] 531,1, obs. 530,9.

5 Ejemplo I-125

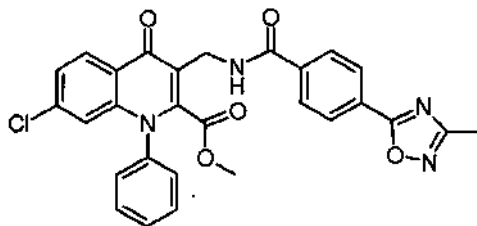
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 10 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico. EM calc. para $C_{28}H_{22}ClN_4O_5$ [(M+H)⁺] 529,1, obs. 529,0.

Ejemplo I-126

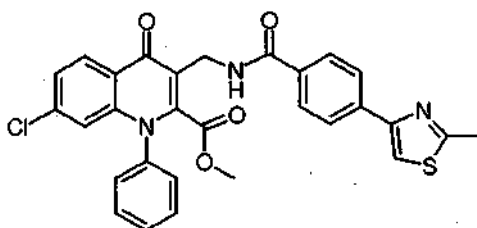
- 15 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 20 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico. EM calc. para $C_{28}H_{22}ClN_4O_5$ [(M+H)⁺] 529,1, obs. 529,0.

Ejemplo I-127

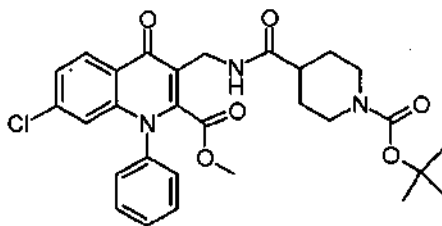
- 25 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 30 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoico. EM calc. para $C_{29}H_{23}ClN_3O_4S$ [(M+H)⁺] 544,1, obs. 544,0.

Ejemplo I-128

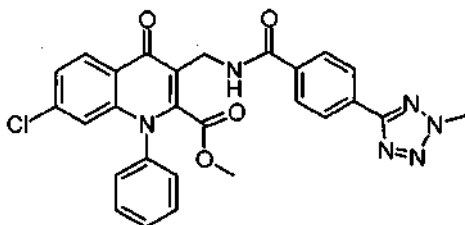
- 35 Éster de metilo del ácido 3-[[[(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[[1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil]-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-piperidina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{29}H_{33}ClN_3O_6$ $[(M+H)^+]$ 554,2, obs. 554,1.

Ejemplo I-129

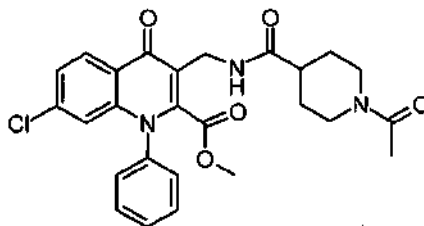
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-benzoico. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,69 (t, $J = 4,90$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J = 8,66$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J = 8,66$ Hz, 2 H) 7,98 (d, $J = 8,66$ Hz, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 3 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 6,73 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 4,45 (d, $J = 4,90$ Hz, 2 H) 4,44 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H). EM calc. para $C_{27}H_{21}ClN_6O_4$ $[(M+H)^+]$ 529,1, obs. 529,1.

Ejemplo I-130

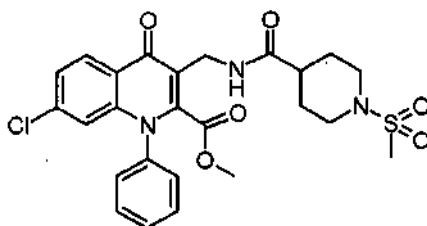
Éster de metilo del ácido 3-[[[1-acetil-piperidina-4-carbonil]-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[[1-acetil-piperidina-4-carbonil]-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{27}ClN_3O_5$ $[(M+H)^+]$ 496,2, obs. 496,0.

Ejemplo I-131

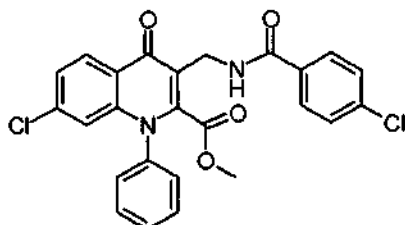
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[1-metanosulfonil-piperidina-4-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[1-metanosulfonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico. EM calc. para $C_{25}H_{27}ClN_3O_6S$ [(M+H)⁺] 532,1, obs. 532,0.

5 Ejemplo I-132

Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



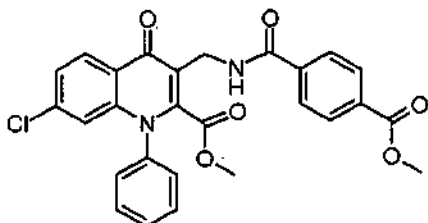
- 10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (compuesto intermedio I) (0,30 g, 0,791 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoílo (138 mg, 0,791 mmol) a 0 °C a 15 ml de CH_2Cl_2 . La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a continuación se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (511 mg, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 40 % de acetato de etilo-hexanos. El producto deseado éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (171 mg, 45 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplos I-133 a I-150

- 20 Los siguientes ejemplos I-133 a I-150 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-132, partiendo del compuesto intermedio I y un cloruro de ácido apropiado.

Ejemplo I-133

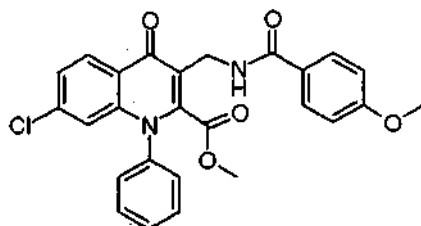
- 25 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 30 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 4-(metoxi)benzoílo. EM calc. para $C_{27}H_{22}ClN_2O_6$ [(M+H)⁺] 505,1, obs. 504,9.

Ejemplo I-134

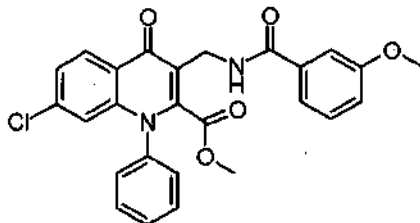
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxibenzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 35 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxibenzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 4-(metoxi)benzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{22}ClN_2O_5$ [(M+H)⁺] 477,1, obs. 477,0.

Ejemplo I-135

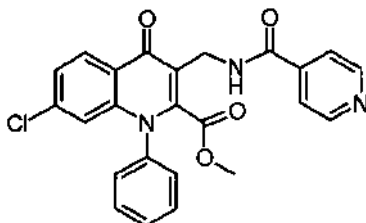
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-metoxibenzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



- 5 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[3-(metoxibenzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3-(metoxi)benzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{22}ClN_2O_5$ $[(M+H)^+]$ 477,1, obs. 477,0.

10 Ejemplo I-136

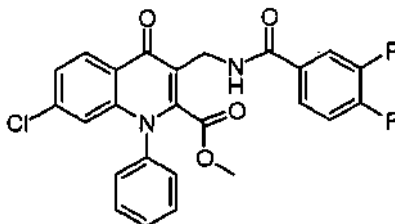
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[piridina-4-carbonil]-amino]-metil]-1,4-di-hidroquinolina-2-carboxílico



- 15 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[piridina-4-carbonil]-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de isonicotinoílo. EM calc. para $C_{24}H_{19}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 448,1, obs. 447,9.

20 Ejemplo I-137

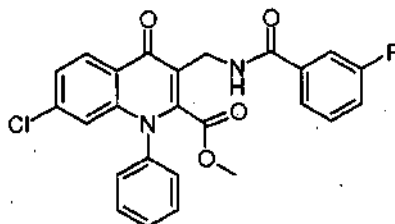
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



- 25 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3,4-difluorobenzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{18}ClF_2N_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 483,1, obs. 482,9.

Ejemplo I-138

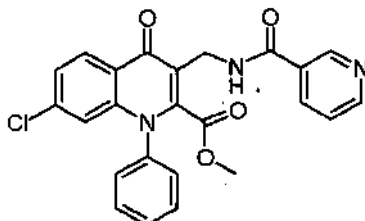
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3-fluorobenzóilo. EM calc. para $C_{25}H_{19}ClFN_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 465,1, obs. 464,9.

5 Ejemplo I-139

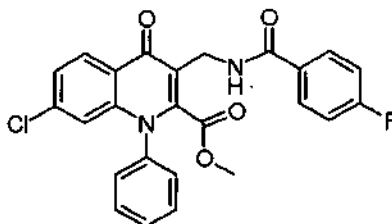
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



10 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de nicotinoílo. EM calc. para $C_{24}H_{19}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 448,1, obs. 447,9.

15 Ejemplo I-140

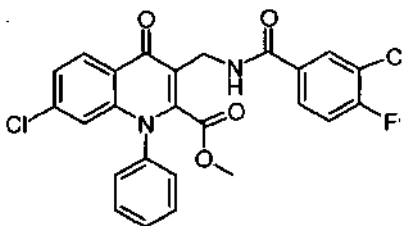
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



20 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 4-fluorobenzóilo. EM calc. para $C_{25}H_{19}ClFN_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 465,1, obs. 464,9.

Ejemplo I-141

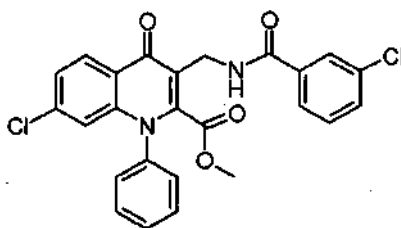
25 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



30 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzóilo. EM calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2FN_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 499,1, obs. 498,9.

Ejemplo I-142

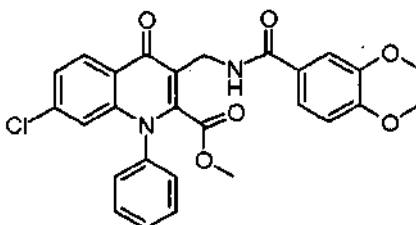
35 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3-clorobenzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2N_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 481,1, obs. 481,0.

Ejemplo I-143

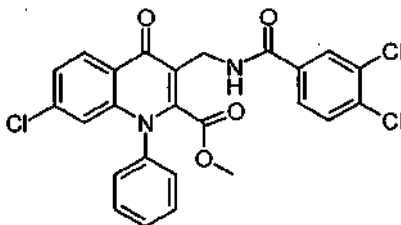
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo. EM calc. para $C_{27}H_{24}ClN_2O_6$ $[(M+H)^+]$ 507,1, obs. 507,0.

Ejemplo I-144

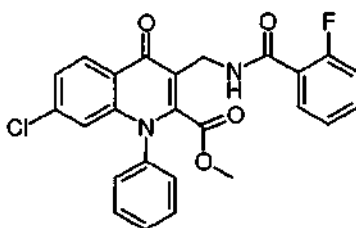
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 3,4-diclorobenzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{18}Cl_3N_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 515,0, obs. 515,0.

Ejemplo I-145

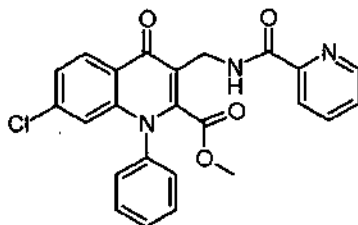
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 2-fluorobenzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{19}ClFN_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 465,1, obs. 464,9.

5 Ejemplo I-146

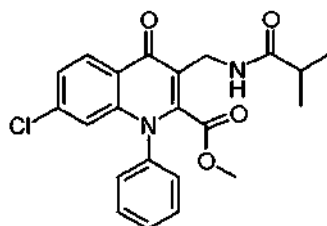
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[piridina-2-carbonil]-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



10 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[piridina-2-carbonil]-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de ácido 2-piridina carboxílico. EM calc. para $C_{24}H_{19}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 448,1, obs. 447,9.

Ejemplo I-147

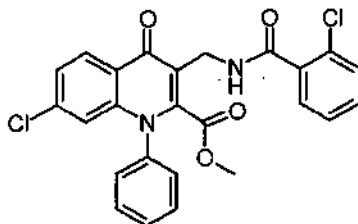
15 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isobutilamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



20 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isobutilamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de isobutililo. EM calc. para $C_{22}H_{22}ClN_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 413,1, obs. 413,0.

Ejemplo 1-148

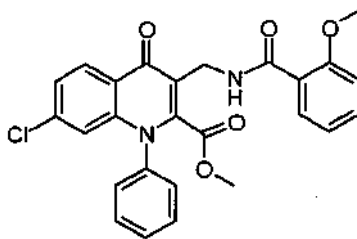
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



25 Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 2-clorobenzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2N_2O_4$ $[(M+H)^+]$ 481,1, obs. 481,0.

30 Ejemplo 1-149

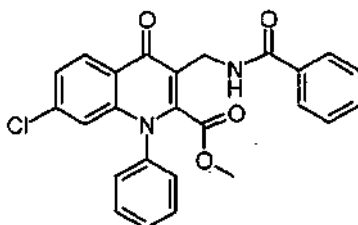
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de 2-metoxibenzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{22}ClN_2O_5$ [(M+H)⁺] 477,1, obs. 477,0.

Ejemplo I-150

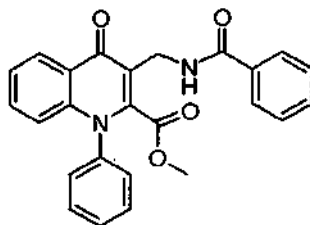
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio I y cloruro de benzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{20}ClN_2O_4$ [(M+H)⁺] 447,1, obs. 446,9.

Ejemplo I-151

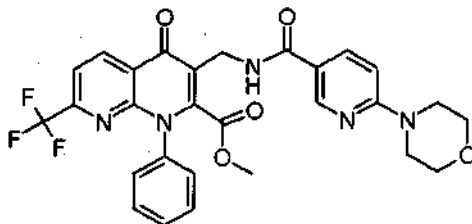
Éster de metilo del ácido 3-(benzoylamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-(benzoylamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo de un lote sobrerreducido de compuesto intermedio I y cloruro de benzoílo. EM calc. para $C_{25}H_{21}N_2O_4$ [(M+H)⁺] 413,1, obs. 412,9.

Ejemplo I-152

Éster de metilo del ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se combinaron una mezcla de ácido 6-morfolinanicotínico (20,1 mg, 0,097 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrOP) (54,2 mg, 0,116 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (74,0 mg, 100 μ l, 0,573 mmol) con DMF (2 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

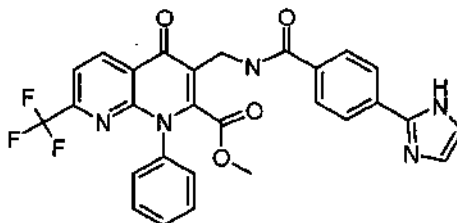
durante 45 min, se enfrió a 0 °C y se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4-oxo-1-fenil-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-2-carboxilato de metilo (compuesto intermedio J) (40 mg, 0,097 mmol) en DMF (1 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con HPLC preparativa en fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,89 (d, J = 8,26 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,22 Hz, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 1 H) 7,89 - 8,02 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 3 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 4,43 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 4 H) 3,49 - 3,57 (m, 4 H) 3,37 (s, 3 H). EM calc. para C₂₈H₂₄F₃N₅O₅ [(M+H)⁺] 568,1, obs. 568,1.

Ejemplos I-153 a I-59

Los siguientes ejemplos I-153 a I-159 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-152, partiendo del compuesto intermedio J y un ácido carboxílico apropiado.

Ejemplo I-153

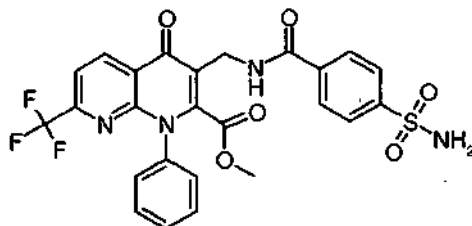
Éster de metilo del ácido 3-[[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-benzoico. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 8,77 (t, J = 4,6 Hz, 1H) 7,91 - 8,00 (m, 3H) 7,83 - 7,89 (m, 2H) 7,52 - 7,59 (m, 3H) 7,47 (s, 2H) 7,43 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 2H) 4,46 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 3,40 (s, 3H). EM calc. para C₂₈H₂₀F₃N₅O₄ [(M+H)⁺] 548,1, obs. 548,1.

Ejemplo I-154

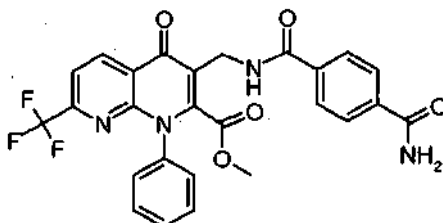
Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[[4-sulfamoil-benzoilamino]-metil]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[[4-sulfamoil-benzoilamino]-metil]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 4-sulfamoil-benzoico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,77 (t, J = 4,63 Hz, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 3 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 3 H) 7,47 (s, 2 H) 7,43 (dd, J = 6,75, 2,72 Hz, 2 H) 4,46 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 3,40 (s, 3 H). EM calc. para C₂₅H₁₉F₃N₄O₆S [(M+H)⁺] 561,1, obs. 561,1.

Ejemplo I-155

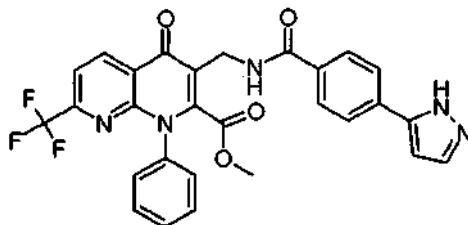
Éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[4-(aminocarbonyl)benzoylamino]-methyl]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 4-(aminocarbonyl)benzoico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,66 (t, J = 4,73 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,26 Hz, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 4 H) 7,53 - 7,60 (m, 3 H) 7,49 (s a, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 4,46 (d, J = 4,63 Hz, 2 H) 3,40 (s a, 3 H). EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ [(M+H) $^+$] 525,1, obs. 525,1.

Ejemplo I-156

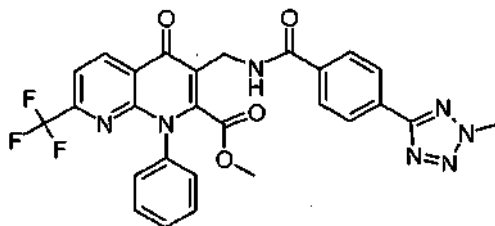
Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[[4-(2H-pirazol-3-il)-benzoylamino]-methyl]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[[4-(2H-pirazol-3-il)-benzoylamino]-methyl]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 4-(2H-pirazol-3-il)-benzoico. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,90 (d, J = 7,85 Hz, 1 H) 8,52 (s a, 1 H) 7,97 (d, J = 8,15 Hz, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 5 H) 7,51 - 7,60 (m, 3 H) 7,43 (dd, J = 6,79, 2,87 Hz, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 4,46 (d, J = 4,53 Hz, 2 H) 3,38 (s, 3 H) LCMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 547,1, obs. 548,1.

Ejemplo I-157

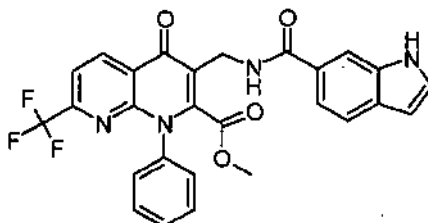
Éster de metilo del ácido 3-[[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoylamino]-methyl]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoylamino]-methyl]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzoico. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,91 (d, J = 8,15 Hz, 1 H) 8,71 (s a, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 7,90 - 8,03 (m, 3 H) 7,52 - 7,62 (m, 3 H) 7,39 - 7,50 (m, 2 H) 4,48 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 4,44 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H). LCMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 563,1, obs. 564,1.

Ejemplo I-158

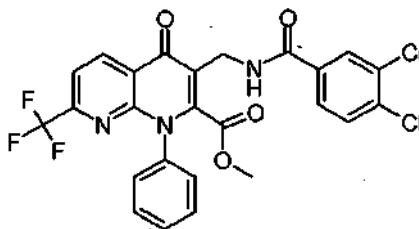
Éster de metilo del ácido 3-[[4-(1H-indol-6-carbonil)-amino]-methyl]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-([(1H-indol-6-carbonil)-amino]-metil)-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 1H-indol-6-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,35 (s a, 1 H) 8,90 (d, J = 8,15 Hz, 1 H) 8,36 (s a, 1 H) 7,96 (d, J = 8,15 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,37 - 7,59 (m, 8 H) 6,46 (s a, 1 H) 4,47 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 3,37 (s, 3 H) EM calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 521,1 obs. 521,0.

Ejemplo I-159

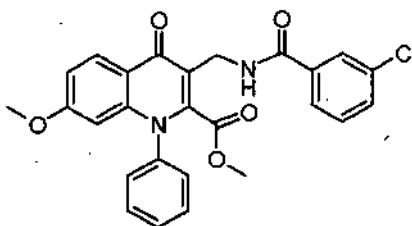
- 10 Éster de metilo del ácido 3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico



- 15 Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio J y ácido 3,4-diclorobenzoico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,80 (t, J = 4,63 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 3 H) 7,35 - 7,47 (m, 2 H) 4,44 (d, J = 4,83 Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H). EM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] 549,0, obs. 549,9.

- 20 Ejemplo I-160

Éster de metilo del ácido 3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



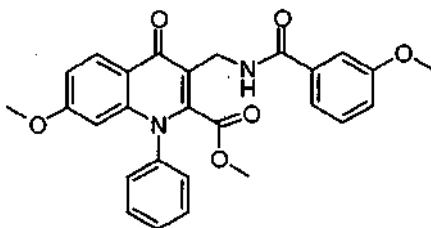
- 25 Una mezcla de 3-(aminometil)-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto intermedio K) (30 mg, 0,089 mmol), cloruro de 3-clorobenzoílo (35 mg, 0,200 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,305 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró, y el material en bruto se trituró con éter dietílico. El producto éster de metilo del ácido 3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico se obtuvo sin purificación
- 30 adicional. EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$ [(M+H) $^+$] 477,1, obs. 476,9.

Ejemplos I-161 a I-168

- 35 Los siguientes ejemplos I-161 a I-168 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-160, partiendo del compuesto intermedio K y un cloruro del ácido apropiado.

Ejemplo I-161

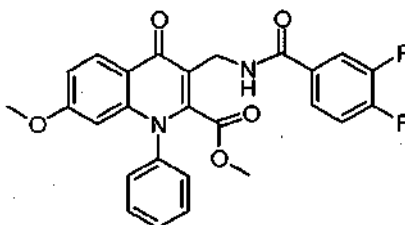
Éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3-metoxi-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 3-metoxibenzoílo. EM calc. para $C_{27}H_{24}N_2O_6$ $[(M+H)^+]$ 473,2, obs. 473,0.

Ejemplo I-162

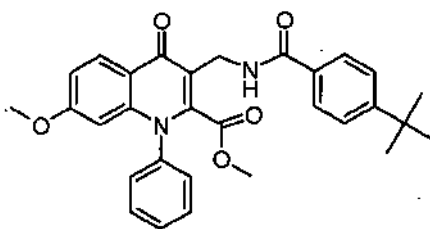
Éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3,4-difluorobenzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3,4-difluoro-benzoylamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 3,4-difluorobenzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{20}F_2N_2O_5$ $[(M+H)^+]$ 479,1, obs. 479,1.

Ejemplo I-163

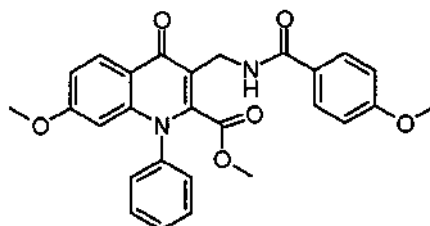
Éster de metilo del ácido 3-[(4-*tert*-butil-benzoylamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-*tert*-butil-benzoylamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 4-*tert*-butil-benzoílo. EM calc. para $C_{30}H_{30}N_2O_5$ $[(M+H)^+]$ 499,2, obs. 499,2.

Ejemplo I-164

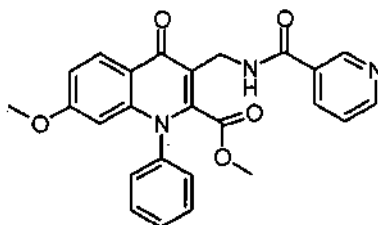
Éster de metilo del ácido 3-[(4-metoxi-benzoylamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 4-metoxibenzoílo. EM calc. para $C_{27}H_{24}N_2O_6$ [(M+H)⁺] 473,2, obs. 473,2.

5 Ejemplo I-165

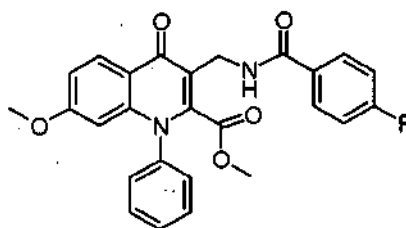
Éster de metilo del ácido 7-metoxi-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



10 Se preparó éster de metilo del ácido 7-metoxi-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de piridina-3-carbonilo. EM calc. para $C_{25}H_{21}N_3O_5$ [(M+H)⁺] 444,2, obs. 444,0.

15 Ejemplo I-166

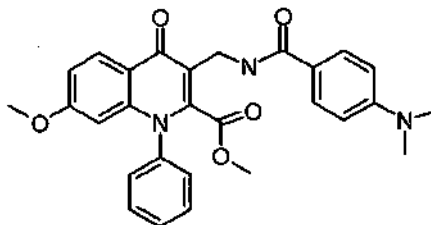
Éster de metilo del ácido 3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



20 Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 4-fluorobenzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{21}FN_2O_5$ [(M+H)⁺] 461,1, obs. 460,9.

Ejemplo I-167

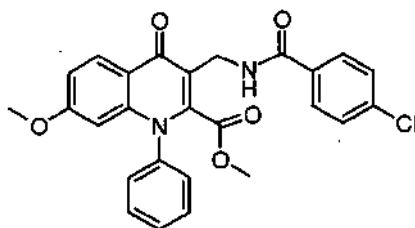
25 Éster de metilo del ácido 3-[(4-dimetilamino-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



30 Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-dimetilamino-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 4-(dimetilamino)benzoílo. EM calc. para $C_{28}H_{27}N_3O_5$ [(M+H)⁺] 486,2, obs. 486,2.

Ejemplo I-168

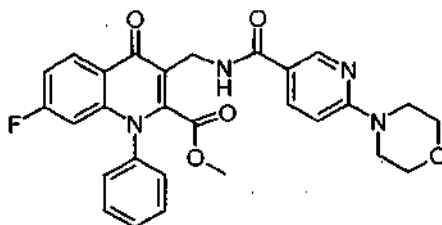
35 Éster de metilo del ácido 3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(4-dimetilamino-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y cloruro de 4-cloro-benzoílo. EM calc. para $C_{26}H_{21}ClN_2O_5$ $[(M+H)^+]$ 477,1, obs. 477,1.

Ejemplo I-169

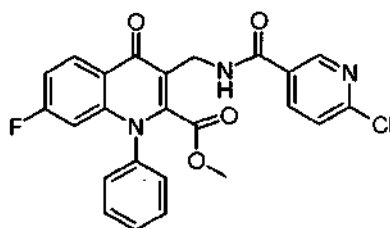
Éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, sal de clorhidrato de éster de metilo 3-(aminometil)-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (compuesto intermedio I) (50 mg, 0,153 mmol), ácido 6-morfolinonicotínico (63,8 mg, 0,306 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (148 mg, 0,460 mmol) y trietilamina (62,0 mg, 0,613 mmol) se combinaron con DMF (4 ml) para dar una suspensión de color blanco a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa, para dar éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (6 mg, 7,6 %). EM calc. para $C_{28}H_{25}FN_4O_5$ $[(M+H)^+]$ 517,2, obs. 517,2.

Ejemplo I-170

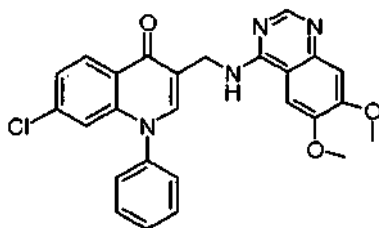
Éster de metilo del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico



Se preparó éster de metilo del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico partiendo del compuesto intermedio K y ácido 6-cloronicotínico. EM calc. para $C_{24}H_{17}ClFN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 466,1, obs. 466,1.

Ejemplo I-171

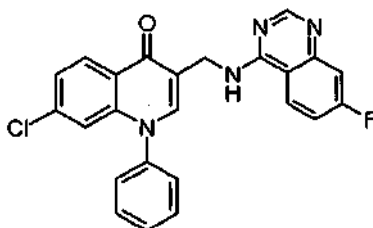
7-Cloro-3-[(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinó 6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (69,3 mg, 0,338 mmol) con DMF (2,0 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite) (23,0 mg, 0,575 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción era una solución de color amarillo. A continuación se añadió gota a gota una solución en DMF de la 3-bromometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona en bruto mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de este tiempo, TLC es bastante confusa, pero CL/EM da un pico fuerte para el producto deseado (aproximadamente un 44 %). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y a continuación se concentró para formar un aceite de color pardo. Este producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, y a continuación esta solución se concentró sobre gel de sílice. El producto en bruto soportado sobre gel de sílice se cargó sobre una columna SiliCycle de 80 g. La cromatografía ultrarrápida (2,5 % de metanol-cloruro de metileno en rampa hasta 6 % de metanol-cloruro de metileno) proporcionó 7-cloro-3-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona. EM calc. para C₂₆H₂₁ClN₄O₃ [(M+H)⁺] 472,9, obs. 473,0.

Ejemplo I-172

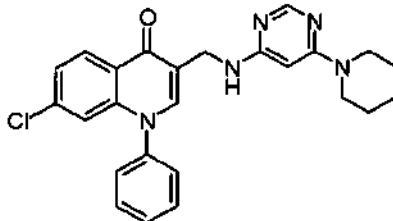
7-Cloro-3-[(7-fluoro-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona



Se preparó 7-cloro-3-[(7-fluoro-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1H-quinolin-4-ona de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 12-1, partiendo del compuesto intermedio M y 7-fluoro-quinazolin-4-amina. EM calc. para C₂₄H₁₆ClFN₄O [(M+H)⁺] 430,9, obs. 431,3.

Ejemplo I-173

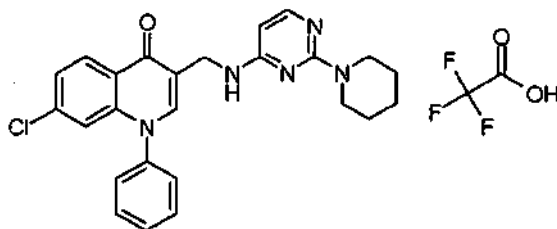
7-Cloro-1-fenil-3-[(6-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1H-quinolin-4-ona



A una solución agitada de 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (30 mg, 0,105 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40,9 mg, 55,2 µl, 0,316 mmol) en NMP (500 µl) se añadió 4,6-dicloropirimidina (15,7 mg, 0,105 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en un tubo de microondas cerrado herméticamente. Después de 1,5 h, se añadió piperidina (35,9 mg, 41,7 µl, 0,421 mmol) y el calentamiento a 120 °C continuó durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, para dar 7-cloro-1-fenil-3-[(6-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1H-quinolin-4-ona (25 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM calc. para C₂₅H₂₄ClN₅O [(M+H)⁺] 446, obs. 446.

Ejemplo I-174

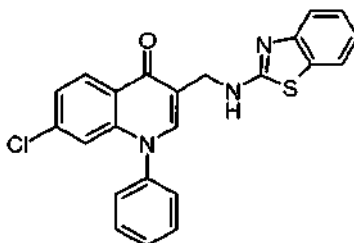
Sal de trifluoroacetato de 7-cloro-1-fenil-3-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1H-quinolin-4-ona



Se preparó sal de trifluoroacetato de 7-cloro-1-fenil-3-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1H-quinolin-4-ona de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 12-4, partiendo del compuesto intermedio D, 2,4-dicloropirimidina, y piperidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,81 (s a, 1 H) 9,09 (t, J = 5,50 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,52 - 7,79 (m, 4 H) 7,46 (dd, J = 8,86, 2,01 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 1,81 Hz, 1 H) 6,12 (d, J = 7,25 Hz, 1 H) 4,42 (d, J = 5,44 Hz, 2 H) 1,28 - 1,66 (m, 5 H).

Ejemplo I-175

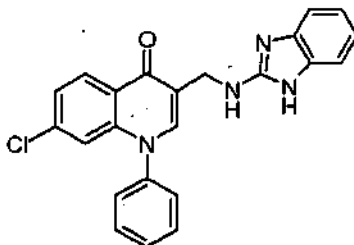
3-(Benzotiazol-2-ilaminometil)-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona.



Una mezcla de 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (40 mg, 0,140 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (74,0 mg, 100 μl , 0,567 mmol) y 2-clorobenzotiazol (31 mg, 0,181 mmol) en NMP (0,5 ml) se calentó a 115 $^{\circ}\text{C}$ en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 h, LCMS indicó que el producto deseado estaba presente quedando cierta cantidad de material de partida e impurezas minoritarias. El calentamiento continuó durante una noche. A la mañana siguiente, se añadió más 2-clorobenzotiazol (12 mg, 0,070 mmol). El calentamiento continuó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El producto deseado 3-(benzotiazol-2-ilaminometil)-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (13 mg, 22 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$ [(M+H) $^+$] 418,1, obs. 418.

Ejemplo I-176

3-[(1H-Benzotiazol-2-ilamino)-metil]-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona

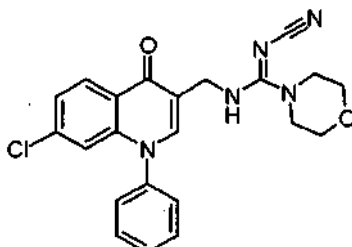


Una mezcla de 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (40 mg, 0,140 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (74,0 mg, 100 μl , 0,570 mmol) y 2-clorobenzotiazol (29 mg, 0,186 mmol) en NMP (500 μl) se calentó a 115 $^{\circ}\text{C}$ en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Después de este tiempo, se observó muy poco producto deseado mediante LCMS. Se añadieron cantidades adicionales de 2-clorobenzotiazol (30 mg, 0,196 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (74,0 mg, 100 μl , 0,570 mmol), y NMP (0,2 ml), y la mezcla de reacción se transfirió a un tubo de microondas pequeño. La mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 180 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto 3-[(1H-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-

ona (4 mg, 6,8 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM calc. para $C_{23}H_{17}ClN_4O$ $[(M+H)^+]$ 401,1, obs. 401.

Ejemplo I-177

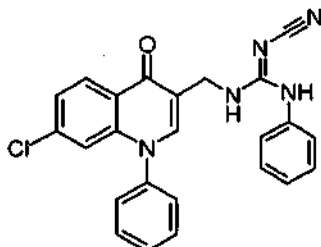
5 [(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-morfolin-4-il-metilen-cianamida



10 A una solución agitada de 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (30 mg, 0,105 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40,9 mg, 55,2 μ l, 0,316 mmol) en NMP (0,5 ml) se añadió cianocarbonimidato de difenilo (25,1 mg, 0,105 mmol). Después de 1 h, se añadió morfolina (11,9 mg, 12,0 μ l, 0,137 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo de microondas cerrado herméticamente. Después de 1 h, LCMS mostró la conversión completa en el producto. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa. El producto [(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-morfolin-4-il-metilen-cianamida (25 mg, 56 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 3 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,46 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 4 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H).

Ejemplo I-178

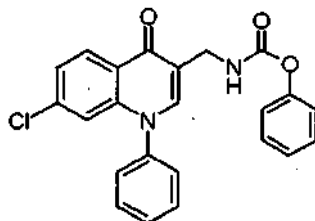
20 [(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-fenilamino-metilen-cianamida



25 Se preparó [(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-fenilamino-metilen-cianamida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 13-1, usando el compuesto intermedio D y anilina. EM calc. para $C_{24}H_{18}ClN_5O$ $[(M+H)^+]$ 428,1, obs. 428.

Ejemplo I-179

30 Éster de fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico

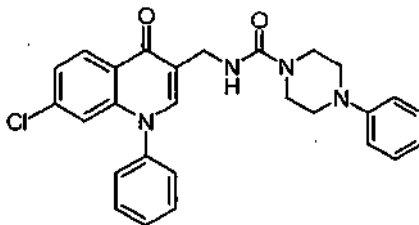


35 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona, compuesto intermedio D (0,05 g, 0,176 mmol), cloroformiato de fenilo (27,5 mg, 0,176 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (68,1 mg, 92,0 μ l, 0,527 mmol) con CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación el producto en bruto se purificó usando

HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar éster de fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico. EM calc. para $C_{24}H_{18}ClN_5O$ $[(M+H)^+]$ 405,1, obs. 404,9.

Ejemplo I-180

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-carboxílico



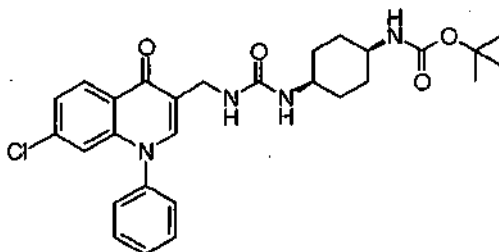
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se combinaron (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metilcarbamato de 4-nitrofenilo (compuesto intermedio M) (0,05 g, 0,111 mmol), 1-fenilpiperazina (18,0 mg, 0,111 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43,1 mg, 58,2 μ l, 333 mmol) con cloruro de metileno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa, para dar (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-carboxílico. EM calc. para $C_{27}H_{26}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 473,2, obs. 473,0.

Ejemplos I-181 a I-191

Los siguientes ejemplos I-181 a I-191 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-180, partiendo del compuesto intermedio M y la amina apropiada.

Ejemplo I-181

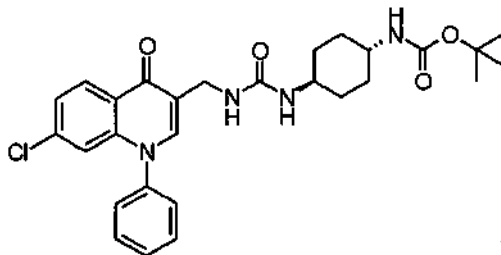
Éster de *terc*-butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico



Se preparó éster de *terc*-butilo de ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico partiendo del compuesto intermedio M y éster de *terc*-butilo del ácido *cis*-(4-amino-ciclohexil)-carbámico. EM calc. para $C_{28}H_{34}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 525,2, obs. 525,1.

Ejemplo I-182

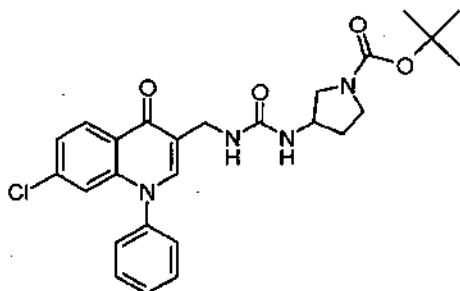
Éster de *terc*-butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico



Se preparó éster de *terc*-butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico partiendo del compuesto intermedio M y éster de *terc*-butilo del ácido *trans*-(4-amino-ciclohexil)-carbámico. EM calc. para $C_{28}H_{34}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 525,2, obs. 525,1.

Ejemplo I-183

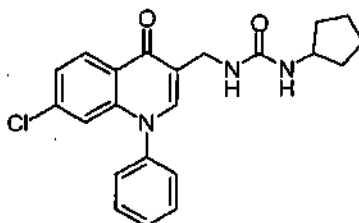
Éster de *terc*-butilo del ácido 3-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-pirrolidina-1-carboxílico



- 5 Se preparó éster de *terc*-butilo del ácido 3-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-pirrolidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio M y éster de *terc*-butilo del ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico. EM calc. para $C_{26}H_{30}ClN_4O_4$ [(M+H)⁺] 497,2, obs. 497,2.

Ejemplo I-184

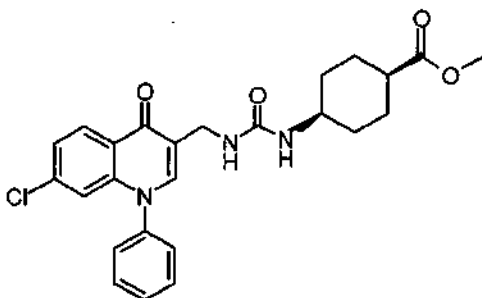
- 10 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-ciclopentil-urea



- 15 Se preparó 7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-ciclopentil-urea partiendo del compuesto intermedio M y ciclopentilamina. EM calc. para $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ [(M+H)⁺] 396,1, obs. 396,0.

Ejemplo I-185

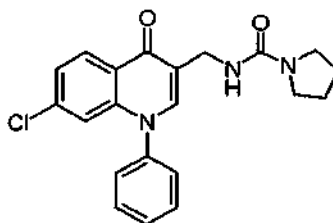
Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico



- 20 Se preparó éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico partiendo del compuesto intermedio M y éster de metilo del ácido *cis*-4-amino-ciclohexano carboxílico. EM calc. para $C_{25}H_{27}ClN_3O_4$ [(M+H)⁺] 468,2, obs. 468,0.

25 Ejemplo I-186

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico

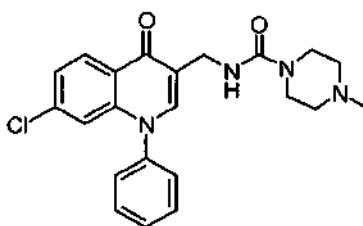


Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio M y pirrolidina. EM calc. para $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 382,1, obs. 381,9.

5

Ejemplo I-187

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico



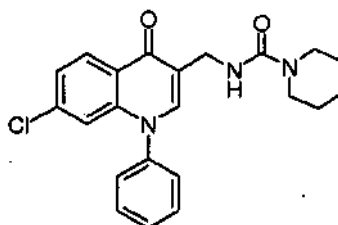
10

Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio M y 4-metil-piperazina. EM calc. para $C_{22}H_{24}ClN_4O_2$ $[(M+H)^+]$ 411,2, obs. 411,0.

Ejemplo I-188

15

(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico

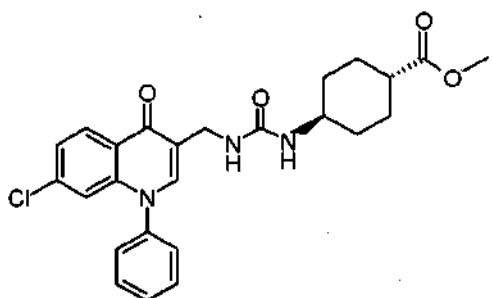


Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio M y piperidina. EM calc. para $C_{22}H_{23}ClN_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 396,1, obs. 395,9.

20

Ejemplo I-189

Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico

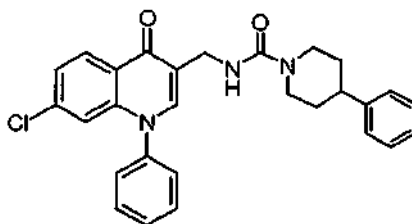


25

Se preparó éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico partiendo del compuesto intermedio M y éster de metilo del ácido *trans*-4-amino-ciclohexano carboxílico. EM calc. para $C_{25}H_{27}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 468,2, obs. 468,1.

Ejemplo I-190

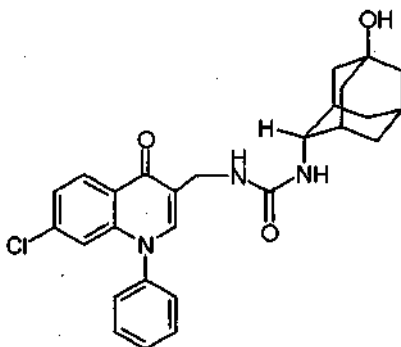
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-1-carboxílico



5 Se preparó (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio M y 4-fenil-piperidina. EM calc. para $C_{28}H_{27}ClN_3O_2$ $[(M+H)^+]$ 472,2, obs. 472,2.

Ejemplo I-191

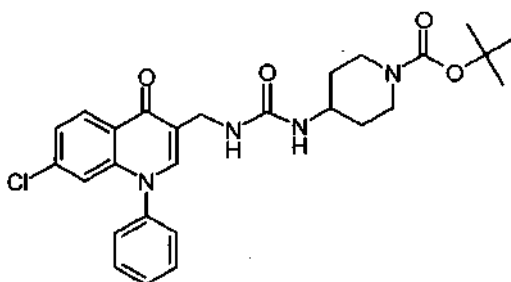
1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-urea



15 Se preparó 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-urea partiendo del compuesto intermedio M y *trans*-4-aminoadamantan-1-ol. EM calc. para $C_{27}H_{29}ClN_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 478,2, obs. 478,0.

Ejemplo I-192

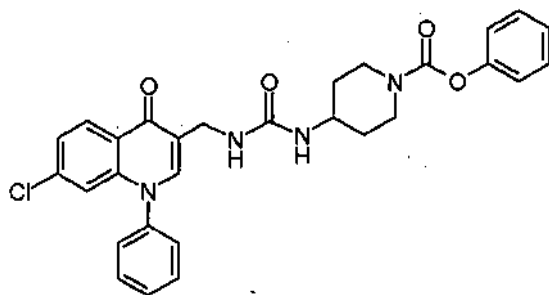
Éster de *tert*-butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico



20 Se preparó éster de *tert*-butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico como se ha descrito anteriormente en la sección de compuestos intermedios, partiendo de 4-boc-aminopiperidina y el compuesto intermedio M. EM calc. para $C_{27}H_{32}ClN_4O_4$ $[(M+H)^+]$ 511,2, obs. 511,1.

Ejemplo I-193

Éster de fenilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-il-carboxílico



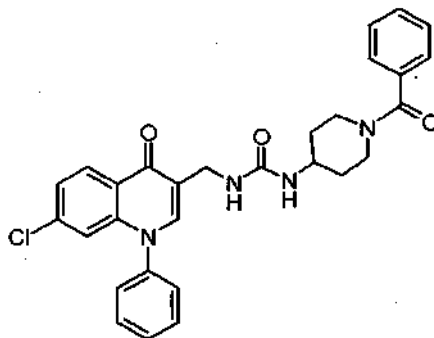
En un matraz de fondo redondo de 20 ml, se combinaron 1-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-il)urea (compuesto intermedio N) (0,100 g, 0,243 mmol), cloroformiato de fenilo (38,1 mg, 30,6 μ l, 0,243 mmol) y *N,N*-di-iso-propiletilamina (157 mg, 213 μ l, 1,22 mmol) con CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para dar éster de fenilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 531,2, obs. 531,0.

Ejemplos I-194 a I-198

Los siguientes ejemplos I-194 a I-198 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-193, partiendo del compuesto intermedio N y el cloroformiato, cloruro de ácido, o cloruro de sulfonilo apropiado.

Ejemplo I-194

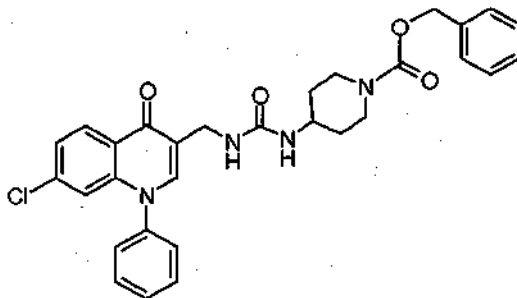
1-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-urea



Se preparó 1-(1-benzoil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il metil)-urea partiendo del compuesto intermedio N y cloruro de benzoílo. EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 515,2, obs. 515,2.

Ejemplo I-195

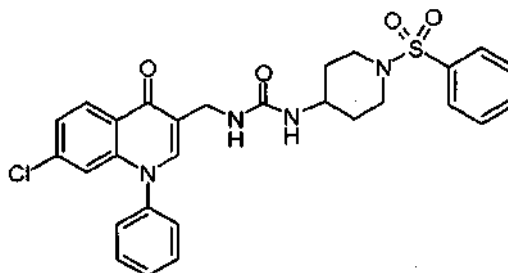
Éster de bencilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico



Se preparó éster de bencilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico partiendo del compuesto intermedio N y cloroformiato de bencilo. EM calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 545,2, obs. 545,0.

Ejemplo I-196

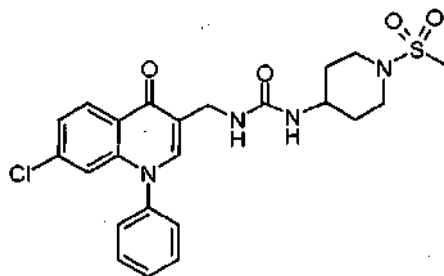
1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-fenilsulfonil-piperidin-4-il)-urea



5 Se preparó 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-fenilsulfonil-piperidin-4-il)-urea partiendo del compuesto intermedio N y cloruro de bencenosulfonilo. EM calc. para $C_{28}H_{28}ClN_4O_4S$ $[(M+H)^+]$ 551,1, obs. 551,1.

Ejemplo I-197

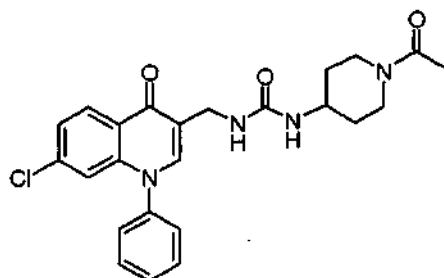
10 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-urea



15 Se preparó 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-urea partiendo del compuesto intermedio N y cloruro de metanosulfonilo. EM calc. para $C_{23}H_{26}ClN_4O_4S$ $[(M+H)^+]$ 489,1, obs. 489,1.

Ejemplo 1-198

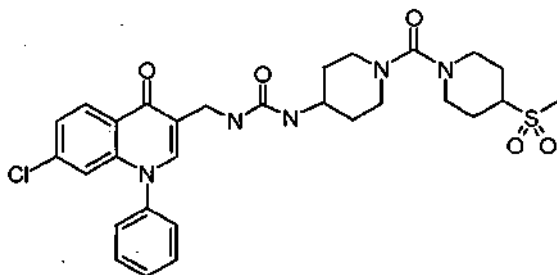
1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea



20 Se preparó 1-(1-acetil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea partiendo del compuesto intermedio N y cloruro de acetilo. EM calc. para $C_{24}H_{26}ClN_4O_3$ $[(M+H)^+]$ 453,2, obs. 453,1.

Ejemplo I-199

25 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-[1-(4-metanosulfonil-piperidina-1-carbonil)-piperidin-4-il]-urea



Etapa 1:

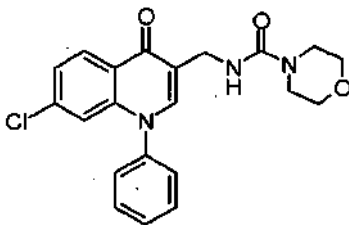
- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se combinaron 1-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-il)urea (compuesto intermedio N) (2,0 g, 4,9 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (981 mg, 4,87 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,52 g, 3,4 ml, 19,5 mmol) con CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación el producto en bruto, éster de 4-nitrofenilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico, se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Etapa 2:

- 15 En un matraz de fondo redondo de 20 ml, se combinaron 4-(3-((7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)ureido)piperidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,100 g, 0,174 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (112 mg, 152 μl , 0,868 mmol) y 4-(metilsulfonyl)-piperidina (28,3 mg, 0,174 mmol) con DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, para dar el producto 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-[1-(4-metanosulfonyl-piperidina-1-carbonil)-piperidin-4-il]-urea. EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ [(M+H)⁺] 600,2, obs. 600,0.

Ejemplo I-200

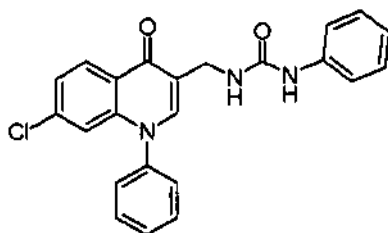
(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico



- 25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (0,05 g, 0,176 mmol), cloruro de morfolina-4-carbonilo (26,3 mg, 0,176 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (68,1 mg, 92,0 μl , 0,527 mmol) con CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se monitorizó mediante CL/EM. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa, para dar el producto deseado (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico. EM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [(M+H)⁺] 398,1, obs. 398,0.

Ejemplo I-201

1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-fenil-urea



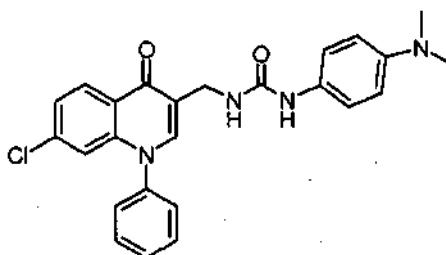
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron 3-(aminometil)-7-cloro-1-fenilquinolin-4(1H)-ona (compuesto intermedio D) (0,05 g, 0,176 mmol), isocianato de fenilo (20,9 mg, 19,2 μ l, 0,176 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (68,1 mg, 92,0 μ l, 0,527 mmol) con CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa, para dar 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-fenil-urea. EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$ [(M+H)⁺] 404,1 obs. 403,9.

Ejemplos I-202 a I-206

Los siguientes ejemplos I-202 a I-206 se prepararon de una forma análoga al ejemplo I-201, partiendo del compuesto intermedio D y el isocianato apropiado.

Ejemplo I-202

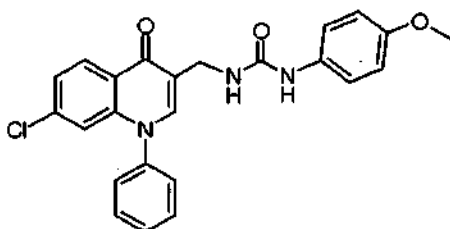
1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea



Se preparó 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea partiendo del compuesto intermedio D e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. EM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_2$ [(M+H)⁺] 447,2, obs. 447,2.

Ejemplo I-203

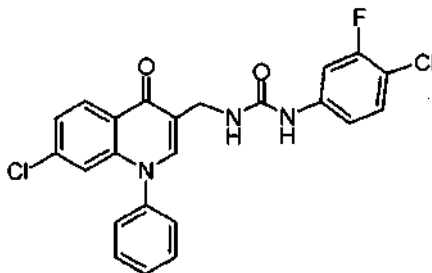
1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea



Se preparó 1-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea partiendo del compuesto intermedio D e isocianato de 4-(metoxi)-fenilo. EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [(M+H)⁺] 434,1, obs. 434,0.

Ejemplo I-204

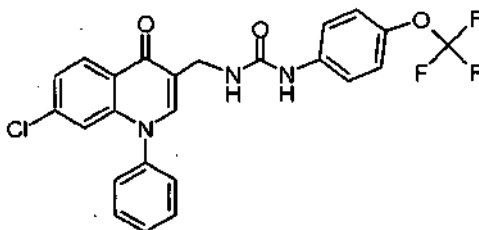
1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-urea



Se preparó 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-urea partiendo del compuesto intermedio D e isocianato de 4-cloro-3-fluoro-fenilo. EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ [(M+H)⁺] 456,1, obs. 455,9.

Ejemplo I-205

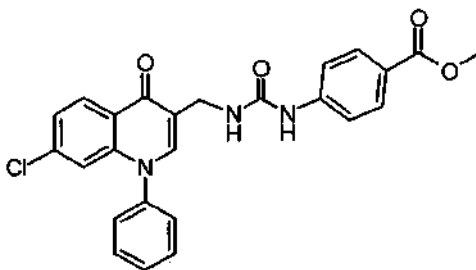
1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-urea



Se preparó 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-urea partiendo del compuesto intermedio D e isocianato de 4-trifluorometoxi-fenilo. EM calc. para $C_{24}H_{18}ClF_3N_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 488,1, obs. 488,0.

Ejemplo I-206

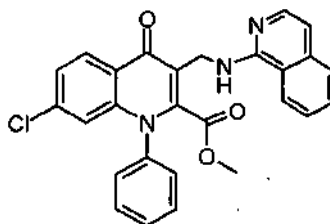
Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-ureido]-benzoico



Se preparó éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-il-metil)-ureido]-benzoico partiendo del compuesto intermedio D y éster de metilo del ácido 4-isocianato-benzoico. EM calc. para $C_{25}H_{21}ClN_3O_4$ $[(M+H)^+]$ 462,1, obs. 462,0.

Ejemplo I-207

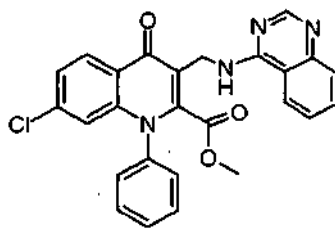
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isoquinolin-1-ilaminometil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinó 3-(bromometil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,123 mmol) con cloruro de metileno (5 ml) para dar una solución incolora. A esta solución, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina y 1-aminoisoquinolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de H_2O y se extrajo con acetato de etilo (1 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1 x 10 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 10 ml), y H_2O (1 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, 5 % a 40 % de acetato de etilo en hexanos), para dar éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isoquinolin-1-ilaminometil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (4 mg, 7 %). EM calc. para $C_{27}H_{20}ClN_3O_3$ $[(M+H)^+]$ 470,1, obs. 470,9.

Ejemplo I-208

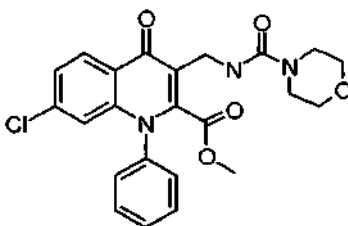
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-(quinazolin-4-ilaminometil)-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinó 3-(bromometil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,123 mmol) con diclorometano (5 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron quinazolin-4-ilamina (17,8 mg, 0,123 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (19,1 mg, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. TLC mostró solo material de partida presente después de este tiempo. Se añadieron hidruro sódico (suspensión al 60 %) (9,8 mg, 0,264 mmol) y 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (1 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1 x 10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 10 ml), y H₂O (1 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, 30 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para producir éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-(quinazolin-4-ilaminometil)-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. EM calc. para C₂₆H₁₉ClN₄O₃ [(M+H)⁺] 471,1, obs. 471,1.

Ejemplo I-209

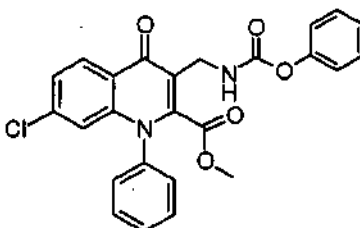
Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(morfolina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



En un matraz de 50 ml, se combinaron sal de clorhidrato de 3-aminometil-7-cloro-1-fenil-1H-quinolin-4-ona (compuesto intermedio I) (50 mg, 0,132 mmol) y cloruro de morfolina-4-carbonilo (21,7 mg, 0,145 mmol) con CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitaron a 0 °C durante 10 min. A continuación se añadió *N,N*-diisopropiletilamina a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a y se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(morfolina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. EM calc. para C₂₃H₂₃ClN₃O₅ [(M+H)⁺] 456,1, obs. 455,9.

Ejemplo I-210

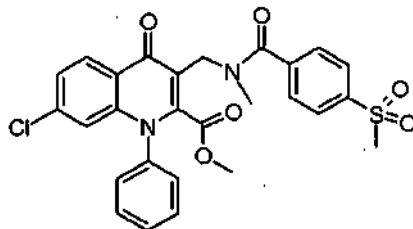
Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-3-(fenoxycarbonilamino-metil)-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



Una mezcla de clorhidrato de éster de metilo del ácido 3-aminometil-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (compuesto intermedio I) (0,050 g, 0,130 mmol), cloroformiato de fenilo (0,020 ml, 0,59 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,574 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente, y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-3-(fenoxycarbonilamino-metil)-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico. EM calc. para C₂₅H₂₀ClN₂O₅ [(M+H)⁺] 463,1, obs. 462,9.

Ejemplo I-211

Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(4-metanosulfonil-benzoyl)-metil-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico



A una solución agitada de N-metil-4-(metilsulfonil)benzamida (25,2 mg, 0,118 mmol) en NMP se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 %) (3,54 mg, 0,148 mmol). Después de 5 min, se añadió 3-(bromometil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con agua y se acidificó con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo a continuación con CH₂Cl₂. Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. HPLC preparativa en fase inversa proporcionó éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[(4-metanosulfonil-benzoyl)-metil-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico (11 mg, 20 %) en forma de una espuma de color blanquecino. EM calc. para C₂₇H₂₃ClN₂O₆S [(M+H)⁺] 539, obs. 539.

Ejemplos biológicos

Ensayo de JNK1 *in vitro*

Se midió la fosforilación de la proteína GST-c-Jun (restos de aminoácido 1-79) como actividad de JNK1. La reacción de quinasa contenía quinasa JNK1 activa 0,2 nM y GST-c-Jun 26,7 nM en presencia de ATP 2 μM. El tampón de reacción contenía HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM y 0,2 mg/ml de BSA. Después de una incubación de 30 min a temperatura ambiente, la reacción se terminó por adición de un tampón que contenía EDTA 8 mM y un anticuerpo policlonal anti-fosfo-c-Jun (Cell Signaling n° de cat. 9261L), seguido de una incubación adicional de 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una mezcla de reactivo de detección que contenía un anticuerpo de cabra anti-conejo marcado con Europio 2 nM y anticuerpo anti-GST marcado con Alofocianina 20 nM (Columbia Biosciences n° de cat. D3-1310). Las señales de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) se midieron 1 h después en el lector EnVision (Perkin Elmer). La potencia del compuesto se evaluó con concentraciones diluidas seriadas 10 veces. Se determinó el porcentaje de inhibición a cada concentración para generar un valor de CI₅₀ para cada compuesto.

Tabla II: valores de CI₅₀ de compuestos representativos para JNK1

Compuesto	JNK1, CI ₅₀ (μM)	HK-2, CI ₅₀ (μM)	I-2	0,007	2,7
I-3			I-3	0,009	3,1
I-4			I-4	0,014	3,0
I-5			I-5	0,025	N.D.
I-6	0,001	0,5	I-56	0,19	N.D.
I-7	0,029	N.D.	I-57	0,08	26
I-8	0,014	4,5	I-58	0,63	N.D.
I-9	0,025	4,2	I-59	1,7	N.D.
I-10	0,004	1,2	I-60	1,9	N.D.
I-11	0,029	5,2	I-61	0,43	N.D.
I-12	0,047	15	I-62	0,011	13
I-13	0,007	2,5	I-63	0,017	3,8
I-14	0,035	37	I-64	0,018	100
I-15	0,036	25	I-65	0,019	40
I-16	0,064	54	I-66	0,019	29
I-17	0,066	35	I-67	0,020	6,3
	0,14	N.D.			

ES 2 561 298 T3

I-18	0,15	N.D.	I-68	0,021	17
I-19	0,18	30	I-69	0,024	39
I-20	0,24	N.D.	I-70	0,024	33
I-21	0,46	N.D.	I-71	0,026	17
I-22	0,33	25	I-72	0,027	100
I-23-	0,78	87	I-73	0,029	100
I-24	0,14	11	I-74	0,030	27
I-25	0,051	9,6	I-75	0,031	14
I-26	0,098	14	I-76	0,034	48
I-27	0,082	8,0	I-77	0,047	63
I-28	0,091	9,7	I-78	0,049	22
I-29	0,013	5,0	I-79	0,055	46
I-30	0,018	42	I-80	0,056	12
I-31	0,031	30	I-81	0,065	100
I-32	0,038	29	I-82	0,071	19
I-33	0,041	100	I-83	0,081	12
I-34	0,044	12	I-84	0,10	52
I-35	0,054	100	I-85	0,11	72
I-36	0,055	100	I-86	0,11	N.D.
I-37	0,072	25	I-87	0,12	N.D.
I-38	0,072	16	I-88	0,25	N.D.
I-39	0,076	10	I-89	0,24	31
I-40	0,084	100	I-90	0,13	N.D.
I-41	0,088	28	I-91	0,016	19
I-42	0,089	25	I-92	0,021	26
I-43	0,10	100	I-93	0,033	100
I-44	0,11	N.D.	I-94	0,036	14
I-45	0,11	N.D.	I-95	0,040	22
I-46	0,14	N.D.	I-96	0,055	100
I-47	0,17	N.D.	I-97	0,069	39
I-48	0,18	N.D.	I-98	0,22	N.D.
I-49	0,23	N.D.	I-99	0,052	6,2
I-50	0,30	N.D.	I-100	0,090	29
I-51	0,33	N.D.	I-101	0,60	N.D.
I-52	0,38	N.D.	I-102	0,74	N.D.
I-53	0,56	N.D.	I-103	0,040	12
I-54	0,67	N.D.	I-104	0,12	100
I-55	0,70	N.D.	I-105	0,15	N.D.
I-106	0,052	50	I-156	0,030	8,7
I-107	0,10	N.D.	I-157	0,038	16
I-108	0,12	47	I-158	0,079	10

ES 2 561 298 T3

I-109	0,004	5,7	I-159	0,17	43
I-110	0,004	4,0	I-160	0,026	22
I-111	0,005	1,3	I-161	0,032	18
I-112	0,006	1,2	I-162	0,039	38
I-113	0,007	2,0	I-163	0,047	14
I-114	0,007	4,1	I-164	0,054	8,9
I-115	0,008	2,4	I-165	0,065	100
I-116	0,008	2,2	I-166	0,073	100
I-117	0,010	3,8	I-167	0,18	N.D.
I-118	0,011	3,7	I-168	0,10	32
I-119	0,013	6,3	I-169	0,004	2,4
I-120	0,015	3,0	I-170	0,01	44
I-121	0,015	1,8	I-171	0,023	88
I-122	0,015	3,3	I-172	0,079	100
I-123	0,016	2,2	I-173	0,14	N.D.
I-124	0,017	7,8	I-174	0,35	N.D.
I-125	0,022	18	I-175	0,70	N.D.
I-126	0,029	14	I-176	0,85	N.D.
I-127	0,031	38	I-177	1,2	N.D.
I-128	0,035	100	I-178	2,7	N.D.
I-129	0,050	11	I-179	2,0	N.D.
I-130	0,22	100	I-180	0,12	N.D.
I-131	0,64	N.D.	I-181	0,20	N.D.
I-132	0,015	9,2	I-182	0,70	N.D.
I-133	0,006	13	I-183	0,91	N.D.
I-134	0,007	1,9	I-184	0,92	N.D.
I-135	0,008	4,8	I-185	1,1	N.D.
I-136	0,012	7,9	I-186	1,2	N.D.
I-137	0,012	10	I-187	1,4	N.D.
I-138	0,013	10	I-188	1,7	N.D.
I-139	0,013	9,8	I-189	2,0	N.D.
I-140	0,014	10	I-190	2,1	N.D.
I-141	0,015	7,0	I-191	0,24	N.D.
I-142	0,017	9,7	I-192	0,06	N.D.
I-143	0,039	1,0	I-193	0,18	N.D.
I-144	0,048	8,8	I-194	0,19	N.D.
I-145	0,065	100	I-195	0,58	N.D.
I-146	0,10	N.D.	I-196	1,1	N.D.
I-147	0,20	N.D.	I-197	2,1	N.D.
I-148	0,43	N.D.	I-198	2,2	N.D.
I-149	0,67	N.D.	I-199	1,6	N.D.

I-150	0,012	7,7	I-200	0,85	N.D.
I-151	0,039	14	I-201	0,55	N.D.
I-152	0,018	7,8	I-202	0,63	N.D.
I-153	0,023	4,6	I-203	0,65	N.D.
I-154	0,026	9,9	I-204	1,1	N.D.
I-155	0,027	14	I-205	1,8	N.D.
I-206	2,7	N.D.	I-209	0,15	N.D.
I-207	0,11	N.D.	I-210	1,1	N.D.
I-208	0,06	8,4	I-211	0,92	N.D.

Ensayos basados en células para inhibidores de JNK

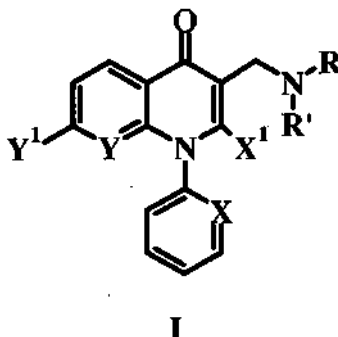
El ensayo basado en células empleó el método ELISA en células para determinar la capacidad de los compuestos para prevenir la generación de fosfo(Ser63)-c-jun en células HK-2 (células humanas de túbulo proximal) en respuesta a la estimulación con factor α de necrosis tumoral (TNF α). En resumen, para la cuantificación de fosfo(Ser63)-c-jun, las células (en formato de 96 pocillos) se fijaron y se permeabilizaron, y a continuación se incubaron secuencialmente con un Primer Anticuerpo de conejo anti-fosfo-c-jun específico para la presencia del epítipo fosfo-Ser63 y un Segundo Anticuerpo IgG de burro anti-conejo unido a peroxidasa de rábano (HRP) para la cuantificación colorimétrica de la unión. Para la determinación de la unión no específica del Primer Anticuerpo, se preincubaron pocillos de Blanco con un Anticuerpo de Bloqueo de ratón anti-fosfo(Ser63)-c-jun que prevenía a la unión específica del Primer Anticuerpo al epítipo fosfo-Ser63, pero que no era reconocido por el Segundo Anticuerpo IgG de burro anti-conejo. De ese modo, la señal restante representaba únicamente la unión no específica y esto se usó como el valor para el 100 % de inhibición (valor de Blanco). Los pocillos de Blanco no recibieron ninguna estimulación de TNF α o compuesto. Algunos pocillos de Control adicionales recibieron estimulación de TNF α , pero ningún compuesto. La señal obtenida en este caso se consideró el valor para el 0 % de inhibición (valor de Control).

Se hicieron crecer los cultivos de trabajo de células HK-2 (ATCC, Manassas, VA) en una atmósfera de 5 % de CO₂/95 % de O₂ a 37 °C en medio Keratinocyte-SFM (KSFM, Invitrogen, Grand Island, NY) que contenía 5 µg/l de factor de crecimiento epidérmico y 5 mg/l de extracto de pituitaria bovina (ambos suministrados con el medio), complementado además con suero de ternera fetal al 10 % (v/v) (FCS; Invitrogen, Grand Island, NY) y antibiótico-antimitótico al 1 % (v/v) (ABAM: Sigma, St. Louis, MO). Para los ensayos, las células se sembraron en placas de poliestireno de 96 pocillos revestidas con colágeno (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) con una densidad de 40.000 células/pocillo y se cultivaron durante 24 h en el mismo medio (100 µl/pocillo) seguido de un período de tiempo adicional de 16 - 24 h en 100 µl de un medio similar, pero sin FCS. A continuación, el medio se reemplazó con 100 µl/pocillo de Medio de Ensayo (KSFM complementado únicamente con ABAM como anteriormente y albúmina en suero bovino bajo en endotoxinas al 0,2 % (p/v) (BSA, Sigma, St. Louis, MO). Las soluciones de trabajo de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyeron en Medio de Ensayo hasta las concentraciones deseadas de modo que la concentración final de DMSO fuera un 1 % (v/v) en todos los casos. Para la determinación de los valores de CE₅₀, se usaron seis concentraciones de compuesto (diluciones 4 veces). El Medio de Ensayo para los pocillos de Blanco y Control se preparó un 1 % con respecto al DMSO, pero sin compuesto. Para iniciar el ensayo, el medio se reemplazó con el Medio de Ensayo que contenía compuesto y el cultivo se continuó durante 60 minutos, tiempo después del que se añadieron 5 µl de una solución de TNF α (Sigma, St. Louis, MO) en solución salina taponada con fosfato (PBS; Invitrogen, Grand Island, NY) para dar una concentración final de 10 ng/ml de TNF α (excepto los pocillos de Blanco y Control de PBS que recibieron únicamente PBS). Las células se incubaron durante un período adicional de 30 minutos y a continuación se aspiró el medio y los pocillos se lavaron con 100 µl/pocillo de PBS seguido de la adición de 100 µl de Formaldehído al 3,7 % (v/v) (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) en PBS. A continuación, se dejó que las placas reposaran a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de lavarse con 200 µl/pocillo de PBS (las etapas adicionales se llevaron a cabo inmediatamente o las placas se almacenaron a 4 °C y el ensayo se completó al día siguiente). Se añadieron a cada pocillo 100 µl de TritonX-100 al 1 % (v/v) (Sigma, St. Louis, MO) en PBS seguido de 20 minutos de reposo a temperatura ambiente, lavado con 200 µl/pocillo de PBS, adición de 100 µl/pocillo de tampón de Inactivación (peróxido de hidrógeno al 1 % (v/v) (Sigma, St. Louis, MO) y azida sódica al 0,1 % (p/v) (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ)) en PBS y un periodo adicional de 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación las placas se lavaron dos veces con 200 µl/pocillo de Tween-20 al 0,1 % (v/v) (Teknova, Hollister, CA) en PBS antes de la adición de 200 µl/pocillo de BSA al 2 %/Tween-20 al 0,1 % en PBS y un periodo adicional de 1 hora a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se retiró el tampón de los pocillos de Blanco y se reemplazó con 90 µl/pocillo de anticuerpo de ratón anti-fosfo-c-jun-Ser63 (BD Bioscience, 558036) diluido 1:4000 en PBS que contenía BSA al 1 %/Tween-20 al 0,1 % (Tampón de Dilución de Anticuerpo). Todos los demás pocillos se reemplazaron con 90 µl/pocillo de anticuerpo de conejo anti-fosfo-c-jun-Ser63 (Cell Signaling, 9261) diluido 1:250 en Tampón de Dilución de

Anticuerpo. Después de un periodo adicional de una hora, se añadió anticuerpo de conejo anti-fosfo-c-jun-Ser63 directamente a la solución en los pocillos de Blanco dando como resultado una dilución de 1:250 de este anticuerpo. A continuación las placas se colocaron en una plataforma de rotación lenta a 4 °C durante una noche. A continuación los pocillos se lavaron tres veces con 200 µl/pocillo de PBS/Tween-20 al 0,1 %. Después de la adición del tercer lavado, las placas se colocaron en una plataforma de rotación lenta durante 15 minutos a temperatura ambiente. El lavado final de PBS/Tween20 se reemplazó a continuación con 100 µl/pocillo del Segundo Anticuerpo de burro anti-conejo marcado con HRP (Jackson ImmunoResearch Laboratory, West Grove, PA) diluido 1:10.000 en Tampón de Dilución de Anticuerpo y las placas se colocaron en una plataforma de rotación lenta durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación los pocillos se lavaron cuatro veces con 200 µl/pocillo de PBS/Tween-20 al 0,1 %, incluyendo rotación lenta durante 30 minutos para el tercer lavado y 10 minutos para el lavado final. A continuación los pocillos se lavaron una vez con 200 µl de PBS sin Tween-20. A continuación se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de TMB (Sigma, St. Louis, MO) seguido de incubación a temperatura ambiente durante 8 minutos y a continuación la adición de 100 µl/pocillo de ácido fosfórico al 3 % v/v (Sigma, St. Louis, MO). Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices SpectraMax 250).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

R es -C(=O)A, -C(=O)OA, -C(=O)NHA, -C(=N-C=N)A, -C(=N-C=N)NHA o A;

A es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo, adamantilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹;

cada A¹ es independientemente A² o A³;

cada A² es independientemente hidroxilo, halo u oxo;

cada A³ es independientemente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, bencilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo bicíclico, heteroarilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil C₁₋₆ amino, amido, éster de alquilo C₁₋₆, sulfonilo, sulfonamido, -C(=O), o -C(=O)O, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, hidroxilo cicloalquilo, amino, alquil C₁₋₆ amino, dialquil C₁₋₆ amino, éster de *tert*-butilo de ácido carbámico, sulfonilo, alquil C₁₋₆ sulfonilo heterocicloalquilo o hidroxialquilo C₁₋₆;

R' es H o metilo;

X es CX';

X' es H o halo;

X¹ es H, 2-oxazolilo, dimetil amido o éster de alquilo C₁₋₆;

Y es CH o N; e

Y¹ es H, halo, alcoxi C₁₋₆, o halo alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R' es H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X es CH.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es CH.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y¹ es Cl.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R es -C(=O)A.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A es fenilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o más A¹.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X¹ es 2-oxazolilo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X¹ es dimetil amido.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X¹ es H o éster de metilo.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es N, Y¹ es H o CF₃, y X¹ es 2-oxazolilo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R es -C(=O)NHA.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más A¹.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- 5 *N*-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida;
N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
N-(7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida;
 Éster de metilo del ácido 5-[(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridina-2-carboxílico;
- 10 6-Cloro-*N*-(7-cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida;
 (7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
 (7-Cloro-2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
 (2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- 15 6-Morfolin-4-il-*N*-(2-oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-nicotinamida;
 (2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
 (2-Oxazol-2-il-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 20 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 25 Dimetilamida del ácido 3-[(benzotiazol-6-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 30 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 35 Dimetilamida del ácido 3-[(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 40 (7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
 (7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 45 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 7-cloro-3-[(2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- (7-Cloro-2-dimetilcarbamoil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 50 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 55 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-metoxi-nicotinamida;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-sulfamoil-benzamida;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 60 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- 65 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2-dimetilamino-isonicotinamida;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-5-carboxílico;
N-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida;

- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1*H*-indol-6-carboxílico;
- 5 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-4-oxazol-5-il-benzamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-metoxi-bencil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tereftalamida;
- 10 Éster de *terc*-butilo del ácido 3-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
- 15 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,4-dimetoxi-benzamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3,5-difluoro-benzamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,3-difluoro-benzamida;
- 20 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-2,5-difluoro-benzamida;
- 6-Cloro-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida;
- Éster de *terc*-butilo del ácido (1*S*,4*S*)-5-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-
- 25 [1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida;
- 30 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-Hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 6-Azepan-1-il-*N*-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-nicotinamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 35 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] 4-metilamida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico;
- 40 Amida del ácido 4-{5-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 45 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-dimetilamino-nicotinamida;
- 50 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-nicotinamida;
- Éster de *terc*-butilo del ácido {5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbamoil]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il}-carbámico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-nicotinamida;
- 55 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-piperazin-1-il-nicotinamida;
- 4-Amida 5'-[(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida] del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4,5'-dicarboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida;
- 60 *N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-6-(1*S*,4*S*)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-nicotinamida;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-piperidin-1-il-tiazol-5-carboxílico;
- 65 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico;

- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carboxílico;
- 5 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-tiazol-5-carboxílico;
- (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-tiazol-5-carboxílico;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N'*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-tereftalamida;
- N*-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-*N'*-((1*R*,3*R*)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-tereftalamida;
- 10 *N*-[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
- 6-Bromo-*N*-[7-cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- N*-[7-Cloro-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-(1*H*-pirazol-4-il)-nicotinamida;
- [7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- [7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 15 6-Cloro-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- [7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-amida del ácido 4-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 6-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-*N*-[7-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- N*-[7-Fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
- 20 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metanosulfonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-oxazol-5-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoilamino]-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- 25 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil]-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(benzotiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- 30 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(1*H*-imidazol-2-il)-benzoilamino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-sulfamoil-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-morfolin-4-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 35 Éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoil-benzoilamino)-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-metilcarbamoil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[[1-bencil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 40 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[1(1*H*-indol-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 45 Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-(1*H*-pirazol-3-il)-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-morfolin-4-il-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[[4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-benzoilamino)-metil]-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- 50 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 55 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-1[(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 60 Éster de metilo del ácido 3-[[1-Acetil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[1-metanosulfonil-piperidina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 65 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[4-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;

- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxicarbonil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 5 Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-4-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 10 Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 15 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 20 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-fluoro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isobutilamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-cloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[(2-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 25 Éster de metilo del ácido 3-(benzoilamino-metil)-7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-(benzoilamino-metil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-(1*H*-imidazol-2-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 30 Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[(4-sulfamoil-benzoilamino)-metil]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-carbamoil-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 4-oxo-1-fenil-3-[(4-(2*H*-pirazol-3-il)-benzoilamino)-metil]-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 35 Éster de metilo del ácido 3-[(4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(1*H*-indol-6-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 40 Éster de metilo del ácido 3-[(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(3-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 45 Éster de metilo del ácido 3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-*tert*-butil-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 7-metoxi-3-[(4-metoxi-benzoilamino)-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 50 Éster de metilo del ácido 7-metoxi-4-oxo-1-fenil-3-[(piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-dimetilamino-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-7-metoxi-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- 55 Éster de metilo del ácido 7-fluoro-3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
- Éster de metilo del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-metil]-7-fluoro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
- 7-Cloro-3-[(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona;
- 60 7-Cloro-3-[(7-fluoro-quinazolin-4-ilamino)-metil]-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona;
- 7-Cloro-1-fenil-3-[(6-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1*H*-quinolin-4-ona;
- 7-Cloro-1-fenil-3-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-1*H*-quinolin-4-ona;
- 3-(Benzotiazol-2-ilaminometil)-7-cloro-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona;
- 3-[(1*H*-Benzoimidazol-2-ilamino)-metil]-7-cloro-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona;
- 65 [(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-morfolin-4-il-metilen-cianamida;
- [(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-fenilamino-metilen-cianamida;

- Éster de fenilo del ácido (7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-carbámico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-carboxílico;
 Éster de *terc*-butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico;
 Éster de *terc*-butilo del ácido {4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexil}-carbámico;
 5 Éster de *terc*-butilo del ácido 3-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-pirrolidina-1-carboxílico;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-ciclopentil-urea;
 Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;
 10 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico;
 Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-ciclohexanocarboxílico;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-fenil-piperidina-1-carboxílico;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-((1S,3R,7S)-5-hidroxi-adamantan-2-il)-urea;
 Éster de *terc*-butilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico;
 15 Éster de fenilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico;
 1-(1-Benzoil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea;
 Éster de bencilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-piperidina-1-carboxílico;
 1-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-urea;
 20 1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-[1-(4-metanosulfonil-piperidina-1-carbonil)-piperidin-4-il]-urea;
 (7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-fenil-urea;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
 25 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-urea;
 1-(7-Cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea;
 Éster de metilo del ácido 4-[3-(7-cloro-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-ureido]-benzoico;
 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-(isoquinolin-1-ilaminometil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 30 Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-1-fenil-3-(quinazolin-4-ilaminometil)-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico;
 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[morfolina-4-carbonil)-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico;
 Éster de metilo del ácido 7-cloro-4-oxo-3-(fenoxicarbonilamino-metil)-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico; y
 Éster de metilo del ácido 7-cloro-3-[[[4-metanosulfonil-benzoil)-metil-amino]-metil]-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxílico.
 35

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